

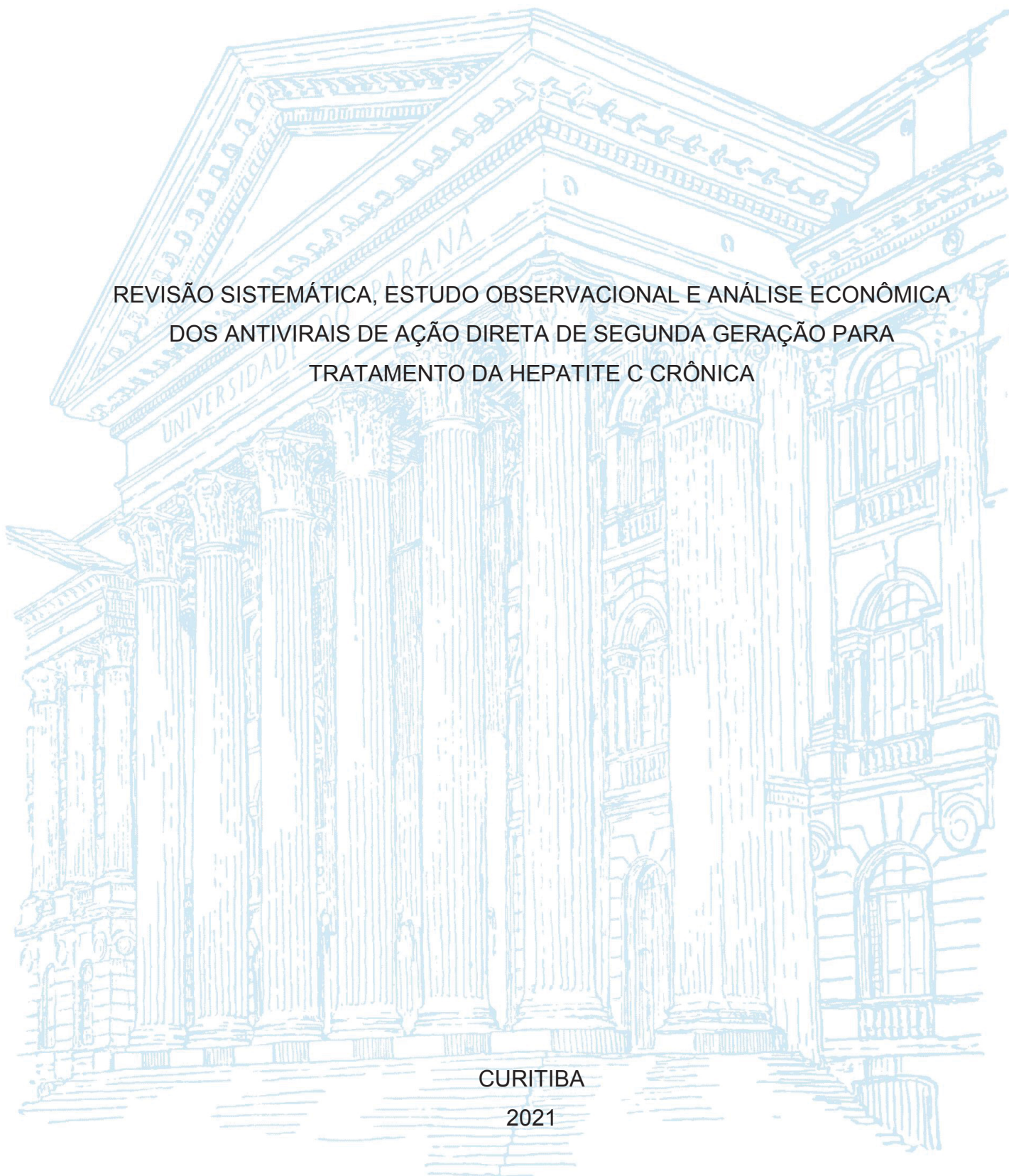
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

VINICIUS LINS FERREIRA

REVISÃO SISTEMÁTICA, ESTUDO OBSERVACIONAL E ANÁLISE ECONÔMICA
DOS ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA DE SEGUNDA GERAÇÃO PARA
TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA

CURITIBA

2021



VINICIUS LINS FERREIRA

REVISÃO SISTEMÁTICA, ESTUDO OBSERVACIONAL E ANÁLISE ECONÔMICA
DOS ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA DE SEGUNDA GERAÇÃO PARA
TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

CURITIBA

2021

Ferreira, Vinicius Lins

Revisão sistemática, estudo observacional e análise econômica dos antivirais de ação direta de segunda geração para tratamento da hepatite C crônica [recurso eletrônico] / Vinicius Lins Ferreira – Curitiba, 2021.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2021.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

1. Hepatite C. 2. Estudo observacional. 3. Revisão sistemática. 4. Resultado do tratamento. 5. Custos e análise de custo. I. Pontarolo, Roberto. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 616.362061

Maria da Conceição Kury da Silva CRB 9/1275



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **VINICIUS LINS FERREIRA** intitulada: **REVISÃO SISTEMÁTICA, ESTUDO OBSERVACIONAL E ANÁLISE ECONÔMICA DOS ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA DE SEGUNDA GERAÇÃO PARA TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA**, sob orientação do Prof. Dr. ROBERTO PONTAROLO, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 31 de Março de 2021.

Assinatura Eletrônica
15/04/2021 17:55:10.0
ROBERTO PONTAROLO
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
27/04/2021 09:41:14.0
BRUNO SALGADO RIVEROS
Avaliador Externo (MAPESOLUTIONS)

Assinatura Eletrônica
18/04/2021 12:29:05.0
CLAUDIA ALEXANDRA PONTES IVANTES
Avaliador Externo (SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE DE
CURITIBA)

Assinatura Eletrônica
15/04/2021 20:16:59.0
ROSA CAMILA LUCCHETTA
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE EST. PAULISTA JÚLIO DE
MESQUITA FILHO/ARARAQUARA)

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus, por todas as graças e bênçãos concedidas durante toda a minha vida. Também por ter me dado forças para superar todas barreiras e dificuldades.

Agradeço aos meus amados pais, Maria Celia Lins e José Ferreira da Silva, pelo apoio, incentivo e por toda dedicação. E aos meus irmãos Felipe e Larissa. Ao incentivo dos professores que se preocuparam com o nosso aprendizado, em especial a meu orientador Roberto Pontarolo por todos conselhos, suporte e paciência.

Aos meus amigos de laboratório, por toda parceria, ensinamento e amizade, em especial a Leticia, Fernanda, Ana Maria e a todos que contribuíram ativamente para construção desse estudo.

A todos meus amigos que passaram na minha vida, em especial Vitor, Raissa, Gustavo, Alanna e Raphael, por todos anos na graduação e amizade até hoje.

E aos demais amigos e familiares, agradeço à torcida que, de alguma forma, me ajudou a chegar até aqui.

“Não importa qual é
o seu trabalho,
faça-o como se dele
dependesse o mundo”.
(Autor desconhecido)

RESUMO

A hepatite C é um problema de saúde pública que atinge milhões de pessoas em todo o mundo. Por muitos anos, o tratamento farmacológico utilizado para essa doença era baseado no uso de interferon, o qual era problemático devido à frequência de eventos adversos, contraindicações e, em alguns casos, índices não satisfatórios de eficácia. Uma segunda geração de antivirais de ação direta (DAAs) foi desenvolvida para promover terapias para a hepatite C com maior eficácia, tolerabilidade e segurança. A presente tese teve como objetivos: 1) avaliar a efetividade e a segurança desses DAAs para o tratamento da hepatite C por meio de uma revisão sistemática de estudos observacionais; 2) avaliar, através de estudo observacional retrospectivo, a efetividade desses medicamentos no Estado do Paraná (PR), Brasil; e 3) realizar uma avaliação de custo-utilidade destas terapias na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil. A busca da revisão sistemática foi conduzida em maio de 2017, tendo identificado 68 estudos observacionais, avaliando seis terapias: sofosbuvir com ledipasvir; sofosbuvir com daclatasvir; sofosbuvir com simeprevir; daclatasvir com asunaprevir; paritaprevir/ritonavir com ombitasvir e dasabuvir; e sofosbuvir com ribavirina. A taxa global de resposta virológica sustentada (RVS) após 12 semanas para todos os tratamentos variou de 88% a 96%, exceto a combinação de sofosbuvir com ribavirina. As análises de subgrupos mostraram que o genótipo 3 pode ser o mais difícil de tratar. O estudo observacional do tipo coorte retrospectiva foi realizado entre 2017 e 2018, em cinco diferentes cidades (seis centros) do PR. Ao todo, 296 pacientes foram incluídos, os quais receberam como tratamento, em sua maioria, sofosbuvir associado com daclatasvir, ou sofosbuvir com simeprevir. A taxa global de RVS foi de 91%. Os pacientes com genótipo 1 tiveram melhores respostas do que aqueles com genótipo 3. Os resultados comprovam a efetividade e tolerabilidade desses antivirais de ação direta na população do PR. Por fim, em 2019 foi realizada uma análise de custo-utilidade para avaliar as alternativas disponíveis para tratamento do genótipo 1 (pacientes sem cirrose), sob a perspectiva do SUS. Um modelo de Markov foi desenvolvido para avaliar as cinco terapias disponíveis. Os resultados apontaram que as alternativas glecaprevir com pibrentasvir, e sofosbuvir com velpatasvir, foram as que apresentaram maiores probabilidades de serem as mais custo-efetivas, enquanto sofosbuvir com daclatasvir foi considerada a terapia menos custo-efetiva.

Palavras-chave: Hepatite C. Estudo observacional. Revisão sistemática. Resultado do Tratamento. Custos e Análise de Custo.

ABSTRACT

Hepatitis C is a public health problem that affects millions of people worldwide. The pharmacological treatment used for many years for this disease was based on the use of interferon, which could be problematic due to the frequency of adverse events, contraindications and in some cases unsatisfactory rates of effectiveness. A second generation of direct acting antivirals was developed to promote therapies for hepatitis C with greater efficacy, tolerability and safety. The aims of this thesis were: 1) to evaluate the effectiveness and safety of these direct acting antivirals for the treatment of hepatitis C through a systematic review; 2) to evaluate, through an retrospective observational study, the effectiveness of these drugs in the state of Paraná, Brazil; and 3) conduct a cost-utility analysis of these therapies by the Brazilian public health system perspective. The systematic review search was conducted in May 2017, having identified 68 observational studies which evaluated six therapies: sofosbuvir with ledipasvir; sofosbuvir with daclatasvir; sofosbuvir with simeprevir; daclatasvir with asunaprevir; paritaprevir/ritonavir with ombitasvir and dasabuvir; and sofosbuvir with ribavirin. The overall rate of sustained virological response after 12 weeks for all treatments ranged from 88% to 96%, except for sofosbuvir with ribavirin. Subgroup analyzes showed that genotype 3 appeared to be the most difficult to treat. The retrospective observational study was carried out between 2017 and 2018, in five different cities (six centers) in Paraná state. In total, 296 patients were treated, mostly with sofosbuvir associated with daclatasvir or sofosbuvir with simeprevir. The overall rate of sustained virological response was 91%. Patients with genotype 1 had better responses than those with genotype 3. The results prove the effectiveness and tolerability of these direct-acting antivirals in the population of the state of Paraná. Finally, in 2019, a cost-utility analysis was performed to evaluate the available alternatives for the treatment of genotype 1 (patients without cirrhosis), from the public system health perspective. A Markov model was developed to evaluate the five therapies available. The results showed that the alternatives glecaprevir with pibrentasvir, and sofosbuvir with velpatasvir, were the most likely to be the most cost-effective, while sofosbuvir with daclatasvir was considered the least cost-effective.

Keywords: Hepatitis C. Observational study. Systematic review. Treatment outcomes. Costs and Cost Analysis.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ESTRUTURA DO VÍRUS DA HEPATITE C	17
FIGURA 2 – DISTRIBUIÇÃO MUNDIAL DO VÍRUS DA HEPATITE C	17
FIGURA 3 – TAXA DE DETECÇÃO DE CASOS DE HEPATITE C SEGUNDO REGIÃO DE RESIDÊNCIA E ANO DE NOTIFICAÇÃO (2008 A 2018)	18
FIGURA 4 – ETAPAS DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA	25
FIGURA 5 – FÓRMULA DA RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI)	29
FIGURA 6 – FLUXOGRAMA DA REVISÃO SISTEMÁTICA	40
FIGURA 7 – RESULTADOS DAS METANÁLISES DE ACORDO COM OS SUBGRUPOS. (A) PACIENTES COM CIRROSE; (B) PACIENTES APÓS TRANSPLANTE DE FÍGADO; (C) PACIENTES COINFECTADOS COM VHC/HIV; (D) PACIENTES SEM QUALQUER CONDIÇÃO ESPECÍFICA DESCRITA; (E) PACIENTES IDOSOS....	44
FIGURA 8 – RVS12 DE ESTUDOS AVALIANDO GENÓTIPO ESPECÍFICO	50
FIGURA 9 – RVS PARA PACIENTES TRATADOS COM: (A) SOF + DAC OU (B) SOF + SMV. RESULTADOS TOTAIS E DE ACORDO COM CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	64
FIGURA 10 – FATORES ASSOCIADOS COM RVS.....	67
FIGURA 11 - MODELO DE <i>MARKOV</i> PARA HEPATITE C CRÔNICA	75
FIGURA 12 - GRÁFICO DE CUSTO-EFETIVIDADE DO CASO-BASE.	80
FIGURA 13 - GRÁFICO DE DISPERSÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE.	81
FIGURA 14 - GRÁFICO DE ACEITABILIDADE EM R\$ 90,000	82

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – DAAs DE ACORDO COM O ALVO	22
TABELA 2 – RVS12 DOS SEIS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS IDENTIFICADOS, DE ACORDO COM O GENÓTIPO DOS PACIENTES, TRATAMENTO ANTERIOR E PRESENÇA/AUSÊNCIA DE CIRROSE	45
TABELA 3 – RVS12 EM PACIENTES COM OUTRAS CONDIÇÕES.....	50
TABELA 4 – CARACTERÍSTICAS BASAIS E CLÍNICAS DOS PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA QUE RECEBERAM AS TERAPIAS MAIS FREQUENTES DE DAAs	61
TABELA 5 – ANÁLISE DE RVS E COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES TRATADOS COM SOF + DAC VERSUS SOF + SMV, AMBOS ±RBV	65
TABELA 6 – TAXAS DE RESPOSTA PARA PACIENTES TRATADOS COM OUTRAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS	65
TABELA 7 – ALTERNATIVAS E PARÂMETROS DO MODELO.....	74
TABELA 8 – PROBABILIDADES DE ESTADO DE TRANSIÇÃO	76
TABELA 9 – VALORES DE UTILIDADE E CUSTOS.....	76
TABELA 10 – RESULTADOS DO CASO-BASE	80

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

ASU	– Asunaprevir
ATS	– Avaliação de tecnologias em saúde
ANVISA	– Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BOC	– Boceprevir
CrI	– Intervalo de credibilidade (do inglês, <i>credible interval</i>)
DAC	– Daclatasvir
DAA	– Antiviral de ação direta (do inglês, <i>direct-acting antiviral</i>)
DP	– Desvio padrão
EA	– Evento adverso
EAG	– Evento adverso grave
ECR	– Ensaio clínico randomizado
ELB	– Elbasvir
EMA	– <i>European Medicines Agency</i>
EOTr	– Resposta ao final do tratamento (do inglês <i>end of treatment response</i>)
EUA	– Estados Unidos da América
FDA	– <i>Food & Drug Administration</i>
GRA	– Grazoprevir
GLE	– Glecaprevir
HIV	– Vírus da imunodeficiência humana (do inglês, <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IC	– Intervalo de confiança
ICER	– Relação de custo-efetividade incremental (do inglês, <i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>)
IFN	– Interferon
LED	– Ledipasvir
MOOSE	– Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology
NOS	– <i>Newcastle-Ottawa scale</i>
OMS	– Organização Mundial da Saúde
OR	– Razão de chances (do inglês, <i>odds ratio</i>)

PCR	– Reação em cadeia da polimerase (do inglês, <i>polymerase chain reaction</i>).
PIB	– Pibrentasvir
PRISMA	– <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
PrOD	– Paritaprevir, ritonavir, ombitasvir, dasabuvir
PrO	– Paritaprevir, ritonavir, ombitasvir
QALY	– Anos de vida ajustados pela qualidade (do inglês, <i>quality-adjusted life years</i>)
RAS	– <i>Resistance associated substitutions</i>
RBV	– Ribavirina
RCEI	– Razão de custo-efetividade incremental
RNA	– Ácido ribonucleico (do inglês, <i>ribonucleic acid</i>)
RR	– Risco relativo (do inglês, <i>relative risk</i>)
RS	– Revisão sistemática
RVR	– Resposta virológica rápida
RVS	– Resposta virológica sustentada
RVS4	– Resposta virológica sustentada após 4 semanas do final do tratamento antiviral
RVS12	– Resposta virológica sustentada após 12 semanas do final do tratamento antiviral
SOF	– Sofosbuvir
SUS	– Sistema Único de Saúde
SMV	– Simeprevir
TVR	– Telaprevir
VEL	– Velpatasvir
VHC	– Vírus da hepatite C
VOX	– Voxilaprevir

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1: REVISÃO DA LITERATURA.....	15
1.1 HEPATITE C	16
1.1.1 Vírus da hepatite C, dados epidemiológicos e vias de transmissão	16
1.1.2 Evolução da doença e diagnóstico	19
1.1.3 Tratamento da hepatite C.....	20
1.2 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE.....	24
1.2.1 Revisão sistemática e metanálise	24
1.2.2 Avaliação econômica em saúde.....	28
1.2.2.1 Conceitos básicos.....	28
1.2.2.2 Tipos de avaliações e modelos econômicos	30
1.3 JUSTIFICATIVA	32
CAPÍTULO 2: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS AVALIANDO PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA E TRATADOS COM TERAPIAS LIVRES DE INTERFERON	33
2.1 INTRODUÇÃO	34
2.2 OBJETIVO	36
2.3 MÉTODOS	37
2.3.1 Critérios de elegibilidade e condução da revisão sistemática	37
2.3.2 Extração, síntese dos dados e avaliação da qualidade metodológica	38
2.4 RESULTADOS	38
2.4.1 Resultado de RVS12 de acordo com a terapia antiviral	41
2.4.2 Metanálise de subgrupo: RVS12 em pacientes com cirrose	41
2.4.3 Metanálise de subgrupo: RVS12 em pacientes que realizaram transplante de fígado.....	42
2.4.4 Metanálise de subgrupo: RVS12 em pacientes coinfectados com HIV	42
2.4.5 Metanálise de subgrupo: RVS12 em pacientes sem condição específica.....	43
2.4.6 Metanálise de subgrupo: RVS12 em pacientes idosos	43
2.4.7 Metanálise de subgrupo de estudos avaliando genótipos específicos	49
2.4.8 Estudos avaliando pacientes com outras condições específicas	50
2.4.9 Dados de segurança e desfechos secundários de efetividade, análise de sensibilidade e avaliação da qualidade metodológica	51
2.5 DISCUSSÃO	52

2.6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	54
CAPÍTULO 3: ESTUDO OBSERVACIONAL AVALIANDO A EFETIVIDADE E TOLERABILIDADE DOS ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA DE SEGUNDA GERAÇÃO PARA O TRATAMENTO DE HEPATITE C CRÔNICA NO ESTADO DO PARANÁ.....		
55		
3.1	INTRODUÇÃO.....	56
3.2	OBJETIVO.....	58
3.2	MÉTODOS	59
3.3.1	Desenho do estudo, critérios de elegibilidade e desfechos clínicos	59
3.3.2	Análises estatísticas	60
3.3	RESULTADOS	61
3.4.1	Características basais	61
3.4.2	Análises dos pacientes que receberam sofosbuvir com daclatasvir.....	62
3.4.3	Análises dos pacientes que receberam sofosbuvir com simeprevir	62
3.4.4	Análises comparativas entre pacientes que receberam sofosbuvir com daclatasvir <i>versus</i> sofosbuvir com simeprevir	63
3.4.5	Pacientes tratados com outras opções terapêuticas	65
3.4.6	Fatores associados com RVS e eventos de tolerabilidade.....	66
3.4	DISCUSSÃO	68
3.5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	70
CAPÍTULO 4: ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE DE TERAPIAS LIVRES DE INTERFERON PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM GENÓTIPO 1 DO VÍRUS DA HEPATITE C NO BRASIL		
71		
4.1	INTRODUÇÃO.....	72
4.2	OBJETIVO.....	73
4.3	MÉTODOS	74
4.4	RESULTADOS	80
4.5	DISCUSSÃO	83
4.6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	85
5 REFERÊNCIAS.....		86
APÊNDICES		96

CAPÍTULO 1: REVISÃO DA LITERATURA

1.1 HEPATITE C

As hepatites virais são um grave problema de saúde pública que atinge milhões de pessoas em todo o mundo e que representam um grupo de doenças que são causadas por diferentes agentes virais, os quais possuem tropismo pelo tecido hepático. Dentre os agentes mais comuns de hepatite estão os vírus das hepatites A, B, C, D e E [1]. A transmissão dos vírus da hepatite A e E está relacionada a via fecal-oral, enquanto a principal forma de transmissão das hepatites B, C e D é pela via parenteral, através de contato sanguíneo [1,2].

Ao longo dos últimos anos, o conhecimento científico ligado ao tratamento dos pacientes infectados com o vírus da hepatite C (VHC) avançou consideravelmente, sendo este o principal foco de estudo dessa tese de doutorado.

1.1.1 Vírus da hepatite C, dados epidemiológicos e vias de transmissão

O VHC pertence ao gênero *Hepacivirus* e a família *Flaviviridae*. É um vírus composto de ácido ribonucleico (do inglês, *ribonucleic acid* – RNA) e possui aproximadamente 9.400 nucleotídeos. O RNA do VHC possui participação na tradução de diversas proteínas necessárias para a atividade viral, ou seja, relacionadas com a estrutura e com o ciclo viral (FIGURA 1) [3–7].

As proteínas estruturais compõem o envelope viral (E1 e E2) e o capsídeo (*core*). Essas proteínas, em conjunto com lipídeos e receptores na membrana do hospedeiro, são responsáveis pela entrada do vírus nas células em um processo mediado por quinases [8–11].

Outras proteínas não estruturais são importantes para a replicação viral, das quais fazem parte: p7 (canal iônico), NS2 (proteína transmembrana com atividade de autoprotease), NS3 (possui atividade protease e helicase, a qual é ligada à proteína NS4A), NS4A (cofator de NS3), NS4B (proteína de membrana), NS5A (fosfoproteína moduladora) e NS5B (RNA polimerase que catalisa a amplificação do genoma do vírus). A replicação do VHC ocorre no interior dos hepatócitos (células hepáticas), porém, o vírus pode ser encontrado em outras células e tecidos, os quais atuam como um reservatório [8–11].

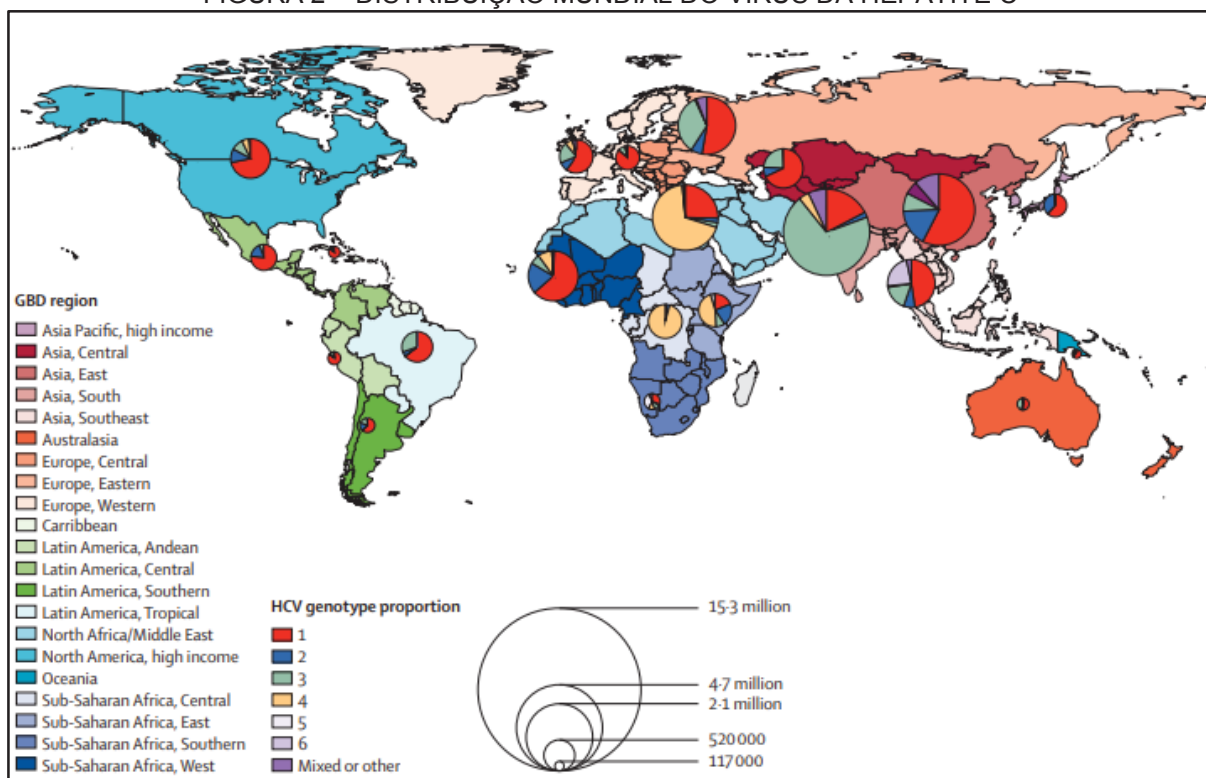
FIGURA 1 - ESTRUTURA DO VÍRUS DA HEPATITE C



FONTE: Brasil (2018) [12].

O VHC possui pelo menos sete genótipos e 67 subtipos, dos quais os genótipos 1 e 3 possuem maior distribuição no mundo (44% e 25%, respectivamente) [13]. No Brasil, o genótipo 1 também é o mais comum, seguido pelo genótipo 3, com frequências similares às mundiais (FIGURA 2). O genótipo 3 é comumente identificado na região Sul (43% dos casos), enquanto o genótipo 2 é frequente na região Centro-Oeste (11% dos casos) [14].

FIGURA 2 – DISTRIBUIÇÃO MUNDIAL DO VÍRUS DA HEPATITE C



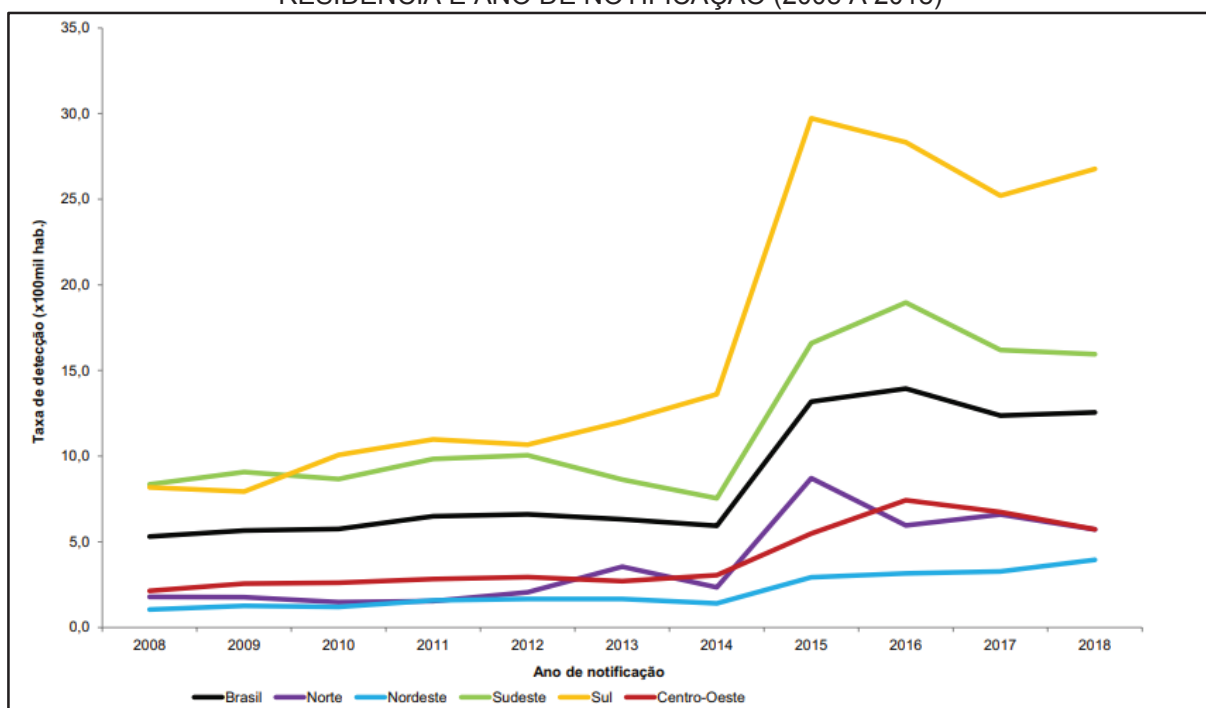
FONTE: Blach et al. (2017) [13].

Em 2015, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que 71 milhões de pessoas no mundo possuem hepatite C crônica (prevalência de 1%) e que, aproximadamente, 400 mil mortes são ocasionadas por cirrose ou carcinoma hepatocelular [15].

No Brasil, a prevalência da hepatite C é estimada em 0,7%, o que equivale a cerca de 700 mil infectados [16]. Em 2018, análises por regiões do país foram realizadas e se constatou que 63% dos casos ocorrem no Sudeste, 25% no Sul, 6% no Nordeste, 3% no Centro-Oeste e 2% no Norte. Apesar disso, a taxa de detecção na região Sul foi a maior: cerca de 27 casos para cada 100 mil habitantes, seguida da região Sudeste (16 casos por 100 mil habitantes) (FIGURA 3) [17].

Entre 2000 e 2017, foram notificados cerca de 53 mil óbitos associados à hepatite C, sendo a maior causa de morte entre as hepatites virais. Em 2018, as maiores taxas de detecção foram observadas na faixa etária entre 55 e 59 anos (46 e 28 casos por 100 mil habitantes, respectivamente, para homens e mulheres). Desde 1999, entre todos os casos registrados, a maior parte ocorreu em indivíduos do sexo masculino (57%). Nos últimos 10 anos, 9% dos casos notificados apresentaram coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (do inglês, *Human Immunodeficiency Virus* – HIV) [17].

FIGURA 3 – TAXA DE DETECÇÃO DE CASOS DE HEPATITE C SEGUNDO REGIÃO DE RESIDÊNCIA E ANO DE NOTIFICAÇÃO (2008 A 2018)



FONTE: Brasil (2019) [17].

Os principais motivos e vias de transmissão do VHC incluem: uso de drogas injetáveis, transmissão vertical de mãe para filho, procedimentos percutâneos (p. ex. tatuagem, *piercing*) e transmissão sexual (destacando-se em homens que fazem sexo

com outros homens). Outras rotas incluem procedimentos sem as devidas práticas de segurança ou triagem, como transfusão sanguínea, diálise renal, cirurgias e tratamento dentário [15]. No Brasil, constatou-se, em 2018, que a principal via de transmissão reportada se deu por contato sexual (9%), seguido do uso de drogas injetáveis (8%) e via transfusional (7%). Ressalta-se a falta de informação quanto a fonte de transmissão para mais da metade das notificações [17].

1.1.2 Evolução da doença e diagnóstico

A hepatite C é dividida em duas fases: aguda e crônica. A hepatite C aguda é caracterizada pela presença do VHC por até seis meses após o contato. Essa fase pode ser assintomática e curada espontaneamente (25% dos casos, aproximadamente). Os principais sintomas são semelhantes aos de outras infecções virais e incluem dor abdominal, icterícia, prurido, anorexia, acolia, astenia, artralgia e colúria. Em casos extremos e mais raros, a hepatite C aguda pode causar falência hepática fulminante [12,18–21].

Todavia, a maioria das infecções pelo VHC avança para a fase crônica (em torno de 75%), especialmente aqueles não diagnosticados ou não tratados na fase aguda. Os principais agravantes da doença ocorrem nessa fase, incluindo o desenvolvimento de cirrose e falência hepática (5% dos pacientes), câncer hepático (3%) e óbito (4%). Outros sinais e sintomas extra-hepáticos podem ocorrer nessa fase da doença, sendo os mais comuns crioglobulinemia, síndrome de *Sjögren*, reação autoimune, artralgia e púrpura [12,18–21].

O diagnóstico da hepatite C crônica pode ser feito em ambiente laboratorial ou ambulatorial. O anti-VHC é um marcador relacionado com contato prévio ao vírus. A testagem para esse marcador pode ocorrer por meio de testes sorológicos (p. ex. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* – ELISA) ou por testes rápidos (p. ex. imunocromatografia de fluxo). Porém, resultados positivos para esse teste não necessariamente significam uma infecção ativa. Por essa razão, em caso de resultado positivo, testes moleculares devem ser utilizados para detecção do RNA viral no sangue para que, conseqüentemente, confirme-se a infecção ativa. Sendo assim, entende-se a hepatite C crônica como a detecção de anti-VHC por mais de seis meses, bem como a confirmação diagnóstica do RNA viral no mesmo período de tempo [12,18–20].

Após a confirmação da doença ativa, é necessária a realização de uma série de exames que podem auxiliar na compreensão da fase da doença e delinear a melhor alternativa medicamentosa. Um exemplo de exame é a genotipagem, um teste molecular capaz de identificar o genótipo e subgenótipo do VHC. Entretanto, mais recentemente a definição de genotipagem vem sendo substituída pelo uso de esquemas medicamentosos pangenotípicos. Outros exames, como APRI ou FIB4, biópsia hepática e elastografia hepática, auxiliam no entendimento do estadiamento da fibrose hepática, de forma a caracterizar a ausência ou a presença de doença avançada [12,18–20].

O estadiamento da fibrose hepática varia de F0 a F4. O estágio F0 caracteriza que não há fibrose; o F1, indica fibrose portal sem septos; F2, fibrose portal com raros septos; F3, numerosos septos sem cirrose; e F4, cirrose. O estadiamento, o estadiamento, é importante para definir o esquema terapêutico mais adequado. Ademais, outros exames complementares são recomendados previamente ao início e também durante o tratamento, como exame de sangue (p. ex. hemograma, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, glicemia, fosfatase alcalina, gama glutamil transferase, bilirrubina), de urina, entre outros [12,18–20].

1.1.3 Tratamento da hepatite C

O uso de medicamentos se faz necessário para a cura da hepatite C. Por muitos anos, a terapia medicamentosa foi baseada no uso de interferon (IFN) e ribavirina (RBV). Nas duas últimas décadas, novas drogas foram desenvolvidas com um melhor perfil de segurança e eficácia. A melhor indicação para determinar o sucesso da terapia medicamentosa é a resposta virológica sustentada (RVS), entendida como a não detecção do RNA viral, mensurado a partir de 12 semanas após o término da terapia [21].

No início da década de 1990, o IFN foi aprovado para o tratamento da hepatite C, sendo dessa forma um avanço, pois até então não existia nenhuma alternativa disponível. Todavia, pelo fato do IFN ser uma citocina com ampla e inespecífica ação antiviral, tal terapia esteve relacionada a um baixo sucesso terapêutico e reduzido perfil de segurança [22].

Na década seguinte, a associação entre IFN e RBV foi bastante utilizada para o tratamento desta patologia. Estudos da época reportavam uma RVS entre 40-50%

para pacientes com genótipo 1 e de 70-80% para os genótipos do 2 e 3 [23,24]. No entanto, diversos pacientes infectados com o VHC não puderam fazer uso dessa associação devido à intolerância aos medicamentos ou contraindicação. O IFN está relacionado a vários eventos adversos (EAs) conhecidos, como depressão, resposta autoimune, sintomas semelhantes à gripe e desordens hematológicas. Nessa mesma linha, a RBV pode estar associada a EAs não desejados, como *rash*, hemólise, teratogênese e anemia [25].

Essas limitações relacionadas a eficácia e segurança desses medicamentos estimularam o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas para o tratamento da hepatite C. Em 2011, foram aprovados os primeiros antivirais de ação direta (do inglês, *Direct Acting Antivirals* – DAAs): boceprevir (BOC) e telaprevir (TVR), sendo que ambos apresentam como alvos as proteínas envolvidas na replicação viral (NS3/4A) [26]. O uso desses medicamentos em monoterapia não é suficiente para garantir uma RVS adequada. Além disso, a aplicação de monoterapia está associada à resistência viral. Assim, almejando o aumento da RVS, combinações em terapias duplas ou triplas com IFN e RBV foram utilizadas [27].

No entanto, a utilização dessas terapias duplas ou triplas ainda estavam relacionadas com o aparecimento dos EAs indesejáveis (mencionados anteriormente), além de necessitarem injeções semanais de IFN por um período de 24 a 48 semanas, quatro ou cinco comprimidos por dia de RBV e até quatro comprimidos de BOC ou TVR [26,28].

No Brasil, a inclusão dos DAAs de primeira geração BOC e TVR, ocorreu por meio da Portaria nº 20, de 25 de julho de 2012 da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS). Para pacientes em estágio avançado da doença, como os infectados pelo genótipo 1 e com fibrose avançada (F3 e F4), utilizava-se um DAA de primeira geração em associação com IFN + RBV, formando assim uma terapia tripla. Em 2013, o simeprevir (SMV), um DAA de segunda geração, foi aprovado em combinação com IFN + RBV. Apesar de demonstrar uma boa RVS para infectados com o genótipo 1b (> 80%), aqueles infectados pelo genótipo 1a apresentavam uma diminuição da RVS devido a um polimorfismo que, quando presente, diminuía a RVS para 58% [29,30].

Concomitantemente à utilização dos DAAs de primeira geração na prática clínica, outras drogas de segunda geração foram desenvolvidas, incluindo diversas opções que poderiam ser utilizadas em combinações específicas com outros DAAs

de segunda geração, em terapias livres de IFN e, muitas vezes, não associadas à RBV. Esses medicamentos demonstraram altos índices de eficácia, baixos índices de descontinuação do tratamento e menor frequência de EAs [31]. Ademais, o desenvolvimento dessas terapias teve um papel importante na ampliação do acesso aos medicamentos por parte dos pacientes, os quais puderam alcançar uma melhor resposta terapêutica [27]. Além disso, regimes medicamentosos em terapias livres de IFN, e em algumas situações sem RBV, favorecem a adesão ao tratamento por proporcionar maior tolerabilidade, por não terem necessidade de injeções frequentes e por apresentarem menor frequência de administração de comprimidos.

Até 2018, as agências regulatórias internacionais *Food & Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA) haviam aprovado 13 DAAs de quatro diferentes classes (TABELA 1) e diversas combinações em doses fixas para o tratamento da hepatite C [15].

TABELA 1 – DAAs DE ACORDO COM O ALVO

Inibidores NS3/4A	Inibidores NS5A	Inibidores NS5B (não análogo de nucleotídeo)	Inibidores NS5B (análogo de nucleotídeo)
Paritaprevir	Elbasvir	Dasabuvir	Sofosbuvir
Grazoprevir	Velpatasvir		
Voxilaprevir	Ledipasvir		
Glecaprevir	Ombitasvir		
Simeprevir	Daclatasvir		
	Pibrentasvir		

Os principais esquemas pangenotípicos [15] recomendados e utilizados na prática clínica para o tratamento da hepatite C são:

- Sofosbuvir (SOF) com velpatasvir (VEL): aprovado pelo FDA e EMA em 2016, demonstrou nos ensaios clínicos eficácia para os genótipos de 1 a 6, coinfeção com HIV, com cirrose descompensada ou compensada;
- SOF + velpatasvir + voxilaprevir (VOX): pode ser indicado para retratamento em pacientes que falharam à terapia prévia com DAA, mas também para primeira linha;
- Glecaprevir (GLE) + pibrentasvir (PIB): aprovado em 2017 pelo FDA e EMA, demonstra eficácia expressiva para todos os genótipos, cirróticos

compensados (sendo contraindicada para pacientes com cirrose descompensada), pacientes com insuficiência renal ou doença renal em estágio final;

- SOF + daclatasvir (DAC): combinação aprovada pelo FDA (2015) e EMA (2014), apresenta boa eficácia em pacientes com genótipos 1 a 4, pacientes com cirrose descompensada, transplantados e coinfectados com HIV. Mais recentemente demonstrou eficácia em pacientes com genótipos 5 e 6.

Além disso, SOF com ledipasvir (LED) pode ser indicado para os genótipos 1, 4, 5 e 6. Outras combinações foram inicialmente recomendadas, porém neste momento não fazem mais parte dos principais protocolos (p. ex. SOF + SMV; e paritaprevir + ritonavir + ombitasvir + dasabuvir) [18,19,32].

Ao longo da condução dessa tese de doutorado observou-se uma evolução nas recomendações de tratamento preconizadas pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para hepatite C e coinfeções. A seguir estão apresentados os DAAs de segunda geração recomendados pelos PCDT publicados nos anos de 2015, 2017 e 2019:

- PCDT 2015: sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir;
- PCDT 2017: sofosbuvir, daclatasvir, simeprevir, ledipasvir, paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir;
- PCDT 2019: sofosbuvir, daclatasvir, velpatasvir, ledipasvir, elbasvir, grazoprevir, glecaprevir e pibrentasvir;

1.2 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Nas últimas décadas, o surgimento de novas tecnologias em saúde (p. ex. medicamentos, equipamentos, acessórios, procedimentos) tem contribuído para a melhoria da qualidade de vida da população. Todavia, muitas tecnologias são utilizadas nos serviços de saúde sem uma garantia de seu real benefício. A incorporação de tecnologias de forma não sistemática e acrítica pode gerar custos adicionais, além de não proporcionar o devido benefício clínico, o que pode afetar a sustentabilidade de qualquer sistema de saúde. Com isso, é importante que sejam utilizadas técnicas e ferramentas que permitam avaliar as tecnologias em diversos domínios: eficácia, efetividade, precisão, utilidade, segurança, custo-benefício, eficiência, ética, entre outros [33].

Neste contexto e sobre a avaliação de tecnologias em saúde (ATS), entende-se que:

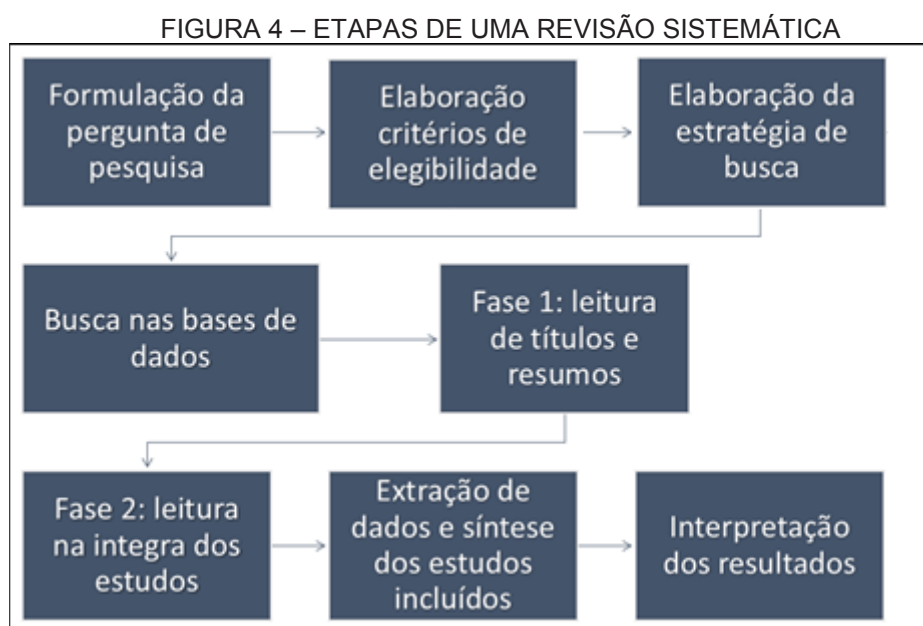
“A adoção consciente de mecanismos de regulação e de uso de tecnologias apropriadas escolhidas por decisões informadas por evidências científicas é indispensável para lidar com as características apresentadas. Sob esse aspecto, se insere a avaliação de tecnologias em saúde (ATS), caracterizada por um processo de pesquisa abrangente, por meio do qual se avaliam repercussões clínicas, sociais, econômicas, éticas do uso e difusão de tecnologias de saúde” (ELIAS, 2013) [34].

1.2.1 Revisão sistemática e metanálise

As revisões sistemáticas têm por objetivo agrupar evidências para responder a determinada pergunta de pesquisa pré-definida, podendo ser utilizada em diversas áreas do conhecimento. O processo da revisão sistemática envolve a identificação de todos os estudos de forma criteriosa, bem como a avaliação crítica e síntese dos achados. Por sua vez, a metanálise é um método estatístico científico objetivo e válido de análise e síntese de combinação de diferentes estudos. Ambas são classificadas como estudos secundários [35,36].

A revisão sistemática é diferente de uma revisão da literatura ou uma revisão simples, pois exige um maior rigor metodológico. Diversos órgãos apresentam recomendações sobre os procedimentos metodológicos que devem ser utilizados para a elaboração das revisões sistemática e metanálises, incluindo a Colaboração Cochrane, por meio do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

Adicionalmente, o documento *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) estabelece o caminho para o reporte adequado dos resultados de uma revisão sistemática, especialmente no formato de artigo científico. Baseado nessas orientações, a FIGURA 4 apresenta as etapas necessárias para a realização de uma revisão sistemática, as quais são discutidas a seguir [37,38].



Para iniciar a elaboração de uma revisão sistemática é necessário a identificação do problema ou questão de pesquisa. O acrônimo PICOS (Participantes, Intervenções, Comparações, Desfechos e Desenho de estudo – do inglês, *Participants, Interventions, Comparisons, Outcomes and Study Design*), conforme recomendado pela Colaboração Cochrane, pode ser usado como estratégia inicial para a construção das revisões sistemáticas. Nesse momento, é importante também estabelecer os critérios de elegibilidade que serão utilizados nas demais etapas [37,38].

Na sequência, recomenda-se a criação de uma estratégia de busca, a qual pode ser feita por meio de seleção e combinação de descritores. Essa estratégia será utilizada para identificar os potenciais estudos científicos em bases de dados, como *PubMed/MEDLINE*, *Scopus*, *Web of Science* e *Cochrane Library*, todas amplamente utilizadas na área da saúde [37,38].

As duas etapas seguintes constituem em uma filtragem dos estudos identificados nas bases de dados. O processo de *screening* (triagem) segue etapas pré-estabelecidas pelas recomendações anteriormente mencionadas. Após a busca nas bases de dados, é realizado o primeiro *screening* (fase 1), onde são lidos os títulos e resumos de tais estudos. Aqueles que não obedecem aos critérios de elegibilidade são excluídos, enquanto os estudos incluídos são elencados para o segundo *screening* (fase 2), de maneira que estes são lidos na íntegra. Os estudos incluídos ao final do processo de triagem terão seus dados coletados (extração de dados) [37,38].

Em outra etapa, é necessário realizar a avaliação dos estudos incluídos quanto a sua qualidade metodológica ou risco de viés, buscando analisar se os métodos e resultados obtidos são válidos para serem considerados; ou seja, realiza-se a avaliação da confiança e robustez dos dados apresentados pelos estudos primários. A escolha da melhor ferramenta para avaliação da qualidade metodológica depende do tipo de estudo em questão. Para avaliação de estudos de coorte e caso-controle (estudos observacionais) uma das ferramentas mais utilizada é a *Newcastle-Ottawa scale* (NOS). Mais recentemente, a *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I) passou a ser a ferramenta recomendada pela Cochrane para avaliar o risco de viés em estudos não randomizados. Para avaliação de ensaios clínicos randomizados (ECRs), recomenda-se a utilização da ferramenta Risco de Viés da Colaboração Cochrane, enquanto para estudos de acurácia, sugere-se a utilização do QUADAS-2 [37–39].

Após a extração de dados, os mesmos devem ser sintetizados, o que pode ocorrer de forma qualitativa ou quantitativa. A síntese qualitativa envolve o agrupamento dos dados por meio de tabelas ou textos, onde os estudos são resumidos ou analisados de forma breve e descritiva. Este tipo de análise torna-se menos atrativa e robusta quando comparada com as análises quantitativas [36–38,40–43].

Para a comparação de tecnologias em saúde, por meio de análises quantitativas, recomenda-se a utilização de um tipo de análise específica, denominada metanálise, a qual possibilita o agrupamento de dados dos estudos primários por meio de *softwares* apropriados e aponta as conclusões mais confiáveis [36–38,40–43].

Para realizar uma metanálise, os dados dos estudos primários identificados em uma revisão sistemática devem ser combináveis, sendo estes classificados como

dicotômicos ou contínuos. Geralmente, os dados dicotômicos (também denominados de categóricos ou binários) são expressos como medida de efeito em *odds ratio* (OR) ou *risk ratio* (RR) (razão de chances e risco relativo, respectivamente). Um exemplo de desfecho dicotômico é a taxa de cura, onde se questiona se os pacientes foram curados, podendo se assumir apenas duas possibilidades: sim (paciente curado) ou não (paciente não curado). Por outro lado, os dados contínuos (ou dados numéricos) geralmente são expressos e avaliados pela diferença entre médias ou desvio padrão. Um exemplo de desfecho contínuo é a média de pressão intraocular, pois cada paciente possui um valor e, assim, diversas respostas são possíveis [36–38,40–43].

As metanálises podem ser classificadas como diretas ou indiretas/mistas. As primeiras, também denominadas em inglês de *pairwise meta-analysis*, permitem a comparação direta apenas entre duas tecnologias para um determinado desfecho clínico. Os resultados podem ser apresentados como medida de efeito (p. ex. RR ou OR) com o seu respectivo intervalo de confiança (IC), sendo geralmente apresentados como gráficos de florestas (do inglês, *forest plot*). O requisito básico para a realização de uma metanálise direta é que dois ou mais estudos avaliem duas tecnologias para o mesmo desfecho de interesse. Para garantir a robustez dos resultados é importante realizar determinados testes, como o da heterogeneidade. Este pode ser feito por meio dos testes qui-quadrado e I^2 , sendo considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$ ou $I^2 > 50\%$, respectivamente [36–38,40–43].

As metanálises indiretas/mistas, também denominadas de *network meta-analysis* (metanálise em rede) ou *mixed treatment comparison* (comparação de múltiplos tratamentos), são normalmente utilizadas quando existem múltiplas opções de tratamento. As metanálises indiretas são realizadas quando a comparação direta não é possível, enquanto que metanálises em rede são conduzidas quando comparações diretas e indiretas são combinadas. Dessa forma, permite realizar comparações diretas, indiretas e ambas, por meio da criação de uma rede com todas as tecnologias disponíveis, diferentemente da metanálise direta, a qual permite apenas comparação entre duas tecnologias. O modelo de consistência é usado para gerar conclusões sobre um determinado desfecho clínico e tecnologias, sendo apresentado como valores de efeito em OR e correspondente intervalo de credibilidade (do inglês, *credible interval* – CrI; para análises bayesianas) ou IC (para análises frequentistas). Além disso, as tecnologias também podem ser ranqueadas com base nas informações de consistência e de acordo com a probabilidade de serem

melhores ou piores para um determinado desfecho. Para a análise da robustez do modelo, o método *node-splitting* pode ser usado. Esse teste permite avaliar se os resultados diretos e indiretos, em um determinado “nó” da rede, estão em concordância ou não [36–38,40–43].

1.2.2 Avaliação econômica em saúde

Os recursos financeiros investidos na área saúde devem receber máxima otimização, pois uma má gestão econômica pode desencadear uma escassez de tais recursos o que, conseqüentemente, leva a uma crise no sistema de saúde.

Diversos fatores contribuem para a escassez de recursos econômicos: elevados gastos em saúde (p. ex. exames, métodos diagnósticos, tratamentos de alto custo), o envelhecimento populacional (naturalmente, este processo carrega consigo agravos em saúde, como o aparecimento de doenças e a necessidade de tratamentos, o que gera maior necessidade de recursos financeiros) e o mal investimento dos recursos financeiros.

Com o constante surgimento de novas tecnologias em saúde, faz-se necessária uma avaliação em diversos aspectos (p. ex. econômicos e clínicos) de quais tecnologias são as custo-efetivas (custo por adição do benefício clínico); ou seja, aquela que gera melhores resultados clínicos a um menor custo, para uso na prática clínica e incorporação em sistemas de saúde [33].

1.2.2.1 Conceitos básicos

A seguir, alguns conceitos básicos aplicados na área da economia da saúde são apresentados, os quais são importantes para o entendimento desse tipo de estudo.

A análise de custo-efetividade leva em consideração dois parâmetros, os quais são mensurados em uma razão. Entende-se como “custo” todos os gastos para determinada condição clínica, podendo ser em um tempo específico ou durante toda a doença. Tais custos podem ser classificados como diretos, indiretos e intangíveis. Os custos diretos são aqueles recursos utilizados e que estão relacionados com a doença, incluindo gastos médico-hospitalares, terapias, diagnósticos, profissionais, entre outros. Os custos indiretos são aqueles causados pela doença, mas que não

estão envolvidos diretamente (p. ex. o tempo perdido pelo paciente devido a doença e que acarreta em uma perda de produtividade no trabalho). Por outro lado, os custos intangíveis estão relacionados com a qualidade de vida (p. ex. dor), sendo estes difíceis de serem mensurados [44–49].

A efetividade é um termo que está relacionado com desfechos que comprovem a utilidade clínica da tecnologia e com o alcance dos objetivos para quais ela foi proposta (p. ex. cura, anos vividos ou eventos diminuídos) [44–49].

Esses dois parâmetros, “custo” e “efetividade”, podem ser transformados em uma razão, conhecida como razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Em uma comparação de duas tecnologias, essa razão pode ser representada conforme o que é apresentado na FIGURA 5 [44–49].

FIGURA 5 – FÓRMULA DA RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI)

$$\text{RCEI} = \frac{\text{Custo da tecnologia A} - \text{Custo da tecnologia B}}{\text{Efetividade da tecnologia A} - \text{Efetividade da tecnologia B}}$$

As tecnologias custo-efetivas são aquelas que estão abaixo de um determinado limiar, ou seja, limite de disposição a pagar. Esse limite difere de acordo com cada país. Nos Estados Unidos da América (EUA) é utilizado por base o valor de, aproximadamente, 50.000 dólares/desfecho de eficácia, enquanto no Reino Unido se utiliza o valor de 30.000 euros/anos de vida ajustado a qualidade (QALY). No Brasil, não há uma definição ou valor concreto para o referido limite. Muitos autores um limiar baseado em uma recomendação antiga da OMS, equivalente de 1 a 3 vezes o valor do produto interno bruto per capita (30-90 mil reais/QALY) [44–49].

O horizonte temporal se refere ao tempo total em que o estudo irá ser conduzido. Em geral, recomenda-se que tal horizonte siga o curso natural da condição clínica, incluindo todo o tempo suficiente para que se alcance os impactos das intervenções (tempo suficiente para captar todos os custos e consequências da doença) [44–48].

O termo “perspectiva” se refere aos atores interessados nos resultados do estudo, podendo ser um sistema público ou um privado, um gestor, ou o próprio paciente. Esse termo é utilizado como referência para quem está conduzindo o

estudo, ou seja, quem estaria financiando uma possível incorporação da tecnologia após avaliação [44–49].

As análises de sensibilidade, divididas em unidirecional, multidirecional e probabilística, têm por objetivo identificar possíveis incertezas nos resultados do estudo, o que visa garantir a robustez e confiança do modelo. Para tal, realiza-se a variação/simulação de um ou mais parâmetros individualmente ou simultaneamente. Por fim, recomenda-se a utilização da “taxa de desconto” de 5% nos resultados nas análises econômicas, devido à comparação de custos e desfechos clínicos em diferentes períodos de tempo [44–49].

1.2.2.2 Tipos de avaliações e modelos econômicos

As análises econômicas podem ser classificadas em custo-minimização, custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício. A análise de custo-efetividade procura identificar as alternativas que geram maior benefício clínico a um menor custo. Dessa forma, é uma comparação de custos em unidade monetária por resultados clínicos (p. ex. para o desfecho de eficácia se tem: anos de vida ganho, eventos clínicos reduzidos, cura, entre outros). A fórmula de cálculo é similar àquela apresentada na FIGURA 5 [44–48].

A análise de custo-utilidade possui um racional similar ao anterior, de forma que muitos consideram ambas como sinônimos. Esse tipo de análise compara custos em unidades monetárias com os resultados de uma tecnologia medido pela qualidade de vida, especificamente pelos anos de vida ajustados pela qualidade (do inglês, *Quality-adjusted life year* – QALY). Nessa análise, o desfecho clínico que está sendo avaliado é especificamente o QALY, que pode ser medido por meio do *utility* (utilidade) (escore que varia de 0 a 1, sendo 1 = saúde perfeita, e 0 = pior estado de saúde ou morte) [44–48].

Na análise de custo-minimização, as alternativas em comparação possuem desfechos clínicos semelhantes (mesma eficácia). Dessa forma, nessa avaliação é analisado apenas a diferença entre os custos das alternativas, podendo, por exemplo, aquela de menor custo ser a recomendada para a utilização (custo alternativa A – custo alternativa B) [44–48].

A análise de custo-benefício transforma o benefício clínico em valores monetários (p. ex. um ano de vida ganho vale 10 mil reais), como também procura

determinar se a nova tecnologia gera um benefício líquido (resultados em valores monetários) [44–48].

As análises econômicas podem ser feitas com base em um estudo primário ou por meio de modelagem. Os tipos de modelos econômicos mais utilizados e conhecidos são o modelo de “árvore de decisão” e Modelo de estados transicionais do tipo cadeias de Markov (“modelo de Markov”). Eles devem levar em consideração a evolução clínica do paciente, as probabilidades de transição, obtenção dos desfechos clínicos e custos mais relevantes e que podem influenciar a tomada de decisão. Esses modelos podem ser elaborados em softwares próprios como o *TreeAge Pro Healthcare* e o *Microsoft Office Excel* [44–48].

A “árvore de decisão” é o tipo mais simples de modelo, sendo comumente utilizada em cenários de curta duração (p. ex. doenças agudas ou quadros clínicos que não se repetem). Dessa forma, não é indicada para a avaliação de doenças crônicas. Por sua vez, o “modelo de Markov” é indicado para doenças crônicas ou mais complexas. Esse modelo deve contemplar toda a evolução clínica e simular todos os estados da doença (denominados de estados transicionais). Alguns parâmetros devem ser bem definidos nessa análise, como os estados de saúde, a duração do ciclo, o horizonte temporal, as probabilidades de transição entre os estados, os custos e os desfechos clínicos [44–48].

1.3 JUSTIFICATIVA

A utilização dos DAAs de segunda geração tem um papel importante na ampliação do acesso aos medicamentos por parte dos pacientes, os quais podem alcançar uma melhor resposta terapêutica com aumento também da qualidade de vida. Porém, o conhecimento a respeito da efetividade e segurança desses medicamentos na prática clínica, bem como relações de custo-efetividade no âmbito da saúde pública, ainda era limitado no início do desenvolvimento desse projeto, especialmente no Brasil.

Nesse sentido, o desenvolvimento dessa tese teve como principal justificativa a necessidade de geração de evidências dos DAAs de segunda geração em estudos de vida real, por meio de uma revisão sistemática de estudos observacionais, e de um estudo observacional conduzido no estado do Paraná, e de dados clínicos-econômicos sob a perspectiva do sistema de saúde pública do Brasil, os quais podem ser essenciais para auxiliar nas tomadas de decisão no setor de saúde.

**CAPÍTULO 2: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS
AVALIANDO PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA E TRATADOS COM
TERAPIAS LIVRES DE INTERFERON**

2.1 INTRODUÇÃO

A hepatite C atinge em torno de 71 milhões de pessoas no mundo, ocasionando mais de 400 mil mortes por ano [50]. Por muitos anos as terapias baseadas no uso de IFN foram utilizadas como primeira escolha para o tratamento da hepatite C crônica. A combinação de IFN peguilado e RBV e, em alguns casos, estes em conjunto com BOC e TVR (ambos DAAs de primeira geração) foram utilizadas como alternativas terapêuticas, especialmente para pacientes com genótipo 1. Apesar disso, esses tratamentos eram problemáticos devido à baixa taxa de eficácia e à alta carga de eventos adversos e contraindicações [51,52].

Por essas razões, uma segunda geração de DAAs foi desenvolvida para promover terapias para hepatite C com maior eficácia, tolerabilidade e segurança. Essas drogas podem ser utilizadas por via oral em combinação com outros DAAs de segunda geração e sem o uso concomitante de IFN, sendo assim denominadas terapias livres de IFN. Esses tratamentos incluem: elbasvir associado com grazoprevir (ELB + GRA); ombitasvir associado com paritaprevir, ritonavir e dasabuvir (PrOD); e SOF, que pode ser combinado a outras drogas como o ledipasvir (LED), SMV, daclatasvir (DAC), VEL e RBV [20,21,53,54].

Apesar dessas terapias livres de IFN estarem associadas a altas taxas de RVS em ensaios clínicos prévios [55–57], diversos fatores associados com a doença podem interferir na resposta terapêutica. Dentre esses fatores estão inclusos: genótipo do vírus da hepatite C, coinfeções com outros vírus, como o HIV; condições clínicas interligadas, como transplante hepático, problemas renais e cirrose, bem como resposta anterior a outros tratamentos [20,21].

Cada vez mais as revisões sistemáticas de intervenções na área da saúde incluem estudos observacionais para investigar resultados clínicos de doenças crônicas e apoiar decisões práticas, principalmente porque em algumas situações os ensaios clínicos não produzem resultados que refletem a prática na saúde [58–62]. Estudos de vida real (observacionais) como coortes são desenvolvidos para refletir de forma mais aproximada a rotina na prática clínica ou para estabelecer limites de critérios de inclusão, como por exemplo não excluir pacientes do estudo por comorbidades. Esse tipo de estudo geralmente pode considerar outros fatores como adesão ao tratamento, desistências voluntárias, rotina e associações com outros

medicamentos, além de um período de acompanhamento que pode ser mais longo [63].

Nenhuma revisão sistemática de estudos observacionais avaliando pacientes com hepatite C crônica e tratados com DAAs de segunda geração (em combinações livres de IFN) havia sido publicada até a realização desse estudo. A ausência de um estudo desse tipo e a geração de evidências foram as principais justificativas para condução dessa revisão sistemática.

2.2 OBJETIVO

Avaliar os desfechos clínicos de efetividade e segurança de terapias livres de IFN para o tratamento de hepatite C crônica, por meio de uma revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais do tipo coorte.

2.3 MÉTODOS

2.3.1 Critérios de elegibilidade e condução da revisão sistemática

A revisão sistemática, registrada no PROSPERO sob o número 42016051680, de acordo *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE), e as recomendações da colaboração *Cochrane*, bem como foi reportada de acordo com o PRISMA [37,38,64]. Todas as etapas foram realizadas por dois autores independentes e, nos casos de discrepâncias, consultou-se um terceiro pesquisador. As buscas foram realizadas nas bases de dados eletrônicas *PubMed/MEDLINE*, *Scopus*, *Cochrane Library* e *Web of Science* (busca atualizada em maio de 2017), em conjunto com a busca manual na lista de referência dos estudos incluídos e na literatura cinza (como no *Google Scholar*). Não houve limites de tempo. Os seguintes descritores foram utilizados nas buscas: “*hepatitis C*”, “*observational studies*”, “*IFN-free*” e todos DAAs de segunda geração (nomes e códigos). A estratégia completa de todas as buscas está disponível no APÊNDICE 1.

Os estudos foram incluídos obedecendo aos seguintes critérios de elegibilidade:

- Pacientes adultos (≥ 18 anos de idade), diagnosticados com hepatite C crônica de qualquer genótipo, com ou sem cirrose, previamente tratados ou não;
- Avaliação de qualquer esquema utilizando DAAs de segunda geração em terapias livres de IFN;
- Avaliação de desfechos de efetividade: resposta virológica sustentada 12 semanas após o final do tratamento (RVS12), utilizada como desfecho primário, conforme recomendação de diversos protocolos internacionais. RVS12 é definida como a não detecção de RNA do vírus da hepatite C em 12 semanas após o final do tratamento [20,21,53];
- Estudos observacionais do tipo coorte (prospectivo, retrospectivo ou ambispectivo).

Publicações em caracteres não romanos foram excluídos durante o processo de triagem (leitura de títulos e resumos, seguido da etapa de leitura na íntegra).

Estudos observacionais avaliando menos de 10 pacientes também foram excluídos para assegurar melhor reporte dos resultados e reduzir possíveis vieses [65].

2.3.2 Extração, síntese dos dados e avaliação da qualidade metodológica

Os seguintes dados foram extraídos: 1) características gerais do estudo (número de participantes, sexo, idade, duração do tratamento, estágio de cirrose, informações a respeito de algum tratamento anterior, condição do paciente); 2) resultados clínicos de efetividade (RVS12 como desfecho primário; outros desfechos, como resposta virológica rápida – RVR, resposta ao final do tratamento – EOTr (do inglês *end of treatment response*), e resposta virológica sustentada quatro semanas após o fim do tratamento – RVS4); 3) Desfechos de segurança (taxa de EAs, taxa de eventos adversos graves (EAGs), descontinuação por EAs e taxa de mortes).

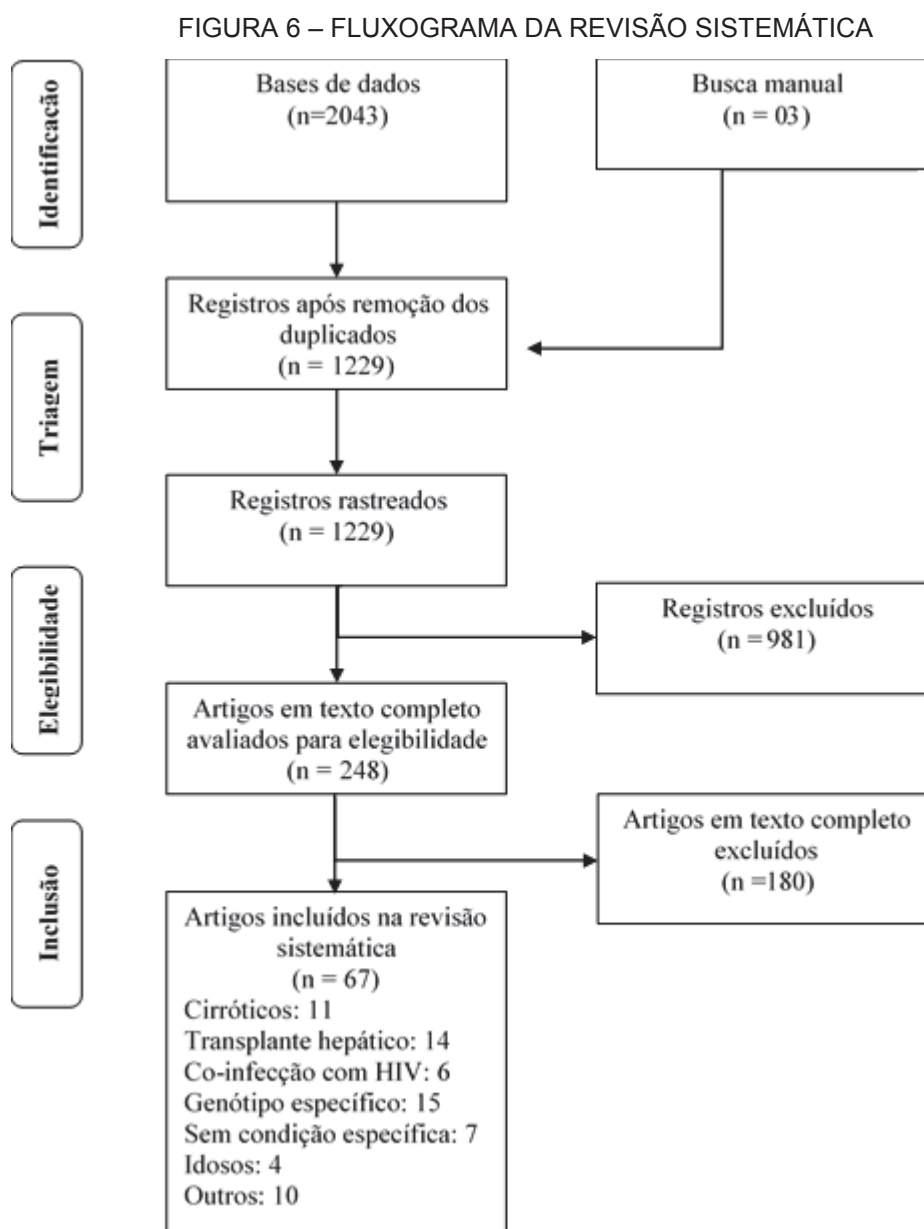
A avaliação da qualidade metodológica foi realizada por meio da escala *Newcastle-Ottawa*, a qual verifica falhas metodológicas intrínsecas por meio de oito diferentes domínios [66].

As metanálises de proporção para o desfecho RVS12 foram conduzidas de acordo com cada terapia antiviral reportada pelos estudos. Para obtenção de efeitos de estimativas somadas, utilizou-se o modelo de efeito randômico e os resultados foram apresentados como taxa de eventos com respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. Análises de subgrupos foram conduzidas de acordo com as seguintes condições específicas: pacientes cirróticos, pacientes coinfectados com HIV, pacientes que realizaram transplante hepático, pacientes idosos (acima de 60 anos), genótipo específico e pacientes sem uma condição ou característica específica (ou seja, não mencionado pelo estudo).

A avaliação da heterogeneidade foi realizada usando os testes estatístico qui-quadrado e I^2 , e foram considerados significativos (altos) quando $p < 0,05$ e $I^2 > 50\%$. Para avaliar o impacto da heterogeneidade, análises de sensibilidade foram conduzidas por meio da remoção hipotética de estudos. Todas as metanálises foram conduzidas utilizando o *software Comprehensive Meta-Analysis®* versão 2 (Biostat, Englewood, NJ, USA).

2.4 RESULTADOS

As buscas nas bases de dados identificaram 2.043 estudos após a remoção das duplicatas; três outros estudos foram adicionados por busca manual. Após a triagem de títulos e resumos (fase 1), 248 estudos foram elegíveis para a leitura na íntegra (fase 2), dos quais 67 registros foram elencados para a extração dos dados e análises qualitativas e quantitativas (FIGURA 6) (a lista completa com as referências dos estudos incluídos está disponível no APÊNDICE 2). Estes estudos observacionais foram conduzidos em 17 países diferentes entre o período de 2015 a 2017, sendo que a maioria deles foi realizada nos Estados Unidos da América (EUA) (30% dos estudos) e em países europeus (48%). Apenas 15% dos estudos foram realizados em países de outros continentes (maiores detalhes estão disponíveis no APÊNDICE 3).



A média de idade dos 24.136 pacientes incluídos foi de $57,3 \pm 5,33$ anos. A maioria dos pacientes foi tratada principalmente por 12 ou 24 semanas. Além disso, 70% dos pacientes apresentavam o genótipo 1 do vírus da hepatite C, 49% eram cirróticos e 61% nunca foram submetidos a tratamentos anteriores. Seis diferentes regimes foram avaliados nos 67 estudos primários incluídos: a) SOF + LED, b) SOF + DAC, c) SOF + SMV, d) DAC + asunaprevir (ASU), e) PrOD, e f) SOF + RBV. Em determinados casos, as terapias foram combinadas com RBV (representados como \pm RBV). As características basais dos estudos primários estão apresentadas no APÊNDICE 3.

2.4.1 Resultado de RVS12 de acordo com a terapia antiviral

Todos os esquemas terapêuticos tiveram taxas de RVS12 maiores do que 88% nos estudos de coorte avaliados, com exceção de SOF + RBV (80%). SOF + LED, SOF + DAC, PrOD (\pm RBV) tiveram respectivamente taxas de RVS12 de 95%, 93% e 96%, enquanto SOF + SMV \pm RBV e DAC + ASU tiveram taxas, respectivamente, de 88% e 90%.

Todos os genótipos foram avaliados nas coortes incluídas, mas as taxas de RVS12 especificamente para pacientes com genótipo 5 não estavam disponíveis (maiores detalhes estão apresentados na TABELA 2). Independentemente do esquema terapêutico livre de IFN, registraram-se taxas de aproximadamente 92% em pacientes com genótipo 1, apesar de que a combinação SOF + RBV apresentou os piores resultados (47%). Três terapias foram usadas para pacientes com genótipo 2, sendo todas com taxas de respostas acima de 90% (SOF + LED \pm RBV, PrOD \pm RBV e SOF + RBV). O genótipo 3 aparentou ser o mais difícil de ser tratado. Três esquemas foram administrados nesses pacientes (SOF + LED \pm RBV, SOF + DAC \pm RBV e SOF + RBV), com taxas de respostas entre 75-85%. Com exceção de DAC + ASU e SOF + DAC, todos os demais tratamentos foram utilizados em pacientes com genótipo 4, de maneira que apenas a combinação SOF + RBV apresentou resultados inferiores a 90%. O único esquema com dados disponíveis para o genótipo 6 foi SOF + LED, com resultados de RVS12 de aproximadamente 95%.

Para todas as seis terapias avaliadas não foram observadas diferenças substanciais na maioria dos estudos na comparação de pacientes não tratados anteriormente com aqueles previamente tratados, ou pacientes com cirrose na comparação com pacientes sem cirrose. Apesar disso, SOF + RBV foi mais efetivo em pacientes não tratados anteriormente e sem cirrose, enquanto RVS12 foi maior em pacientes não cirróticos comparados com cirróticos naqueles pacientes que receberam SOF + SMV \pm RBV.

2.4.2 Metanálise de subgrupo: RVS12 em pacientes com cirrose

O uso de DAAs é recomendado em pacientes cirróticos, especialmente naqueles com cirrose descompensada. Onze estudos executaram a avaliação de somente pacientes cirróticos, em um total de 1.720 pacientes, dos quais 1.454

alcançaram RVS12 (FIGURA 7). Quatro terapias foram avaliadas (SOF + DAC ± RBV, SOF + LED ± RBV, SOF + RBV e SOF + SMV ± RBV). Os resultados das metanálises mostraram que SOF + DAC ± RBV tiveram as maiores taxas de RVS12 [92% (IC 95%, 72-98%); $i^2=94\%$], enquanto SOF + RBV as menores [75% (IC 95%, 51-89%) $i^2=92\%$]. A taxa global de RVS12 para essa população foi de 83% (IC 95%, 78-86%; $i^2=85\%$). Resultados maiores foram observados em pacientes com genótipo 1 em relação ao genótipo 3 (87% versus 82%). Os resultados de RVS12 foram similares na comparação de pacientes previamente tratados e não tratados anteriormente. Outros detalhes podem ser observados na TABELA 2.

2.4.3 Metanálise de subgrupo: RVS12 em pacientes que realizaram transplante de fígado

Quatorze estudos incluíram pacientes que realizaram transplante hepático. Nesses registros, quatro tratamentos foram avaliados: SOF + LED ± RBV, SOF + DAC ± RBV, SOF + RBV e SOF + SMV ± RBV. A taxa global de efetividade foi 91% (807 dos 872 pacientes alcançaram a RVS12; $i^2=50\%$). A metanálise apresentada na FIGURA 7 demonstra que as maiores taxas foram observadas nos pacientes tratados com SOF + LED ± RBV e SOF + DAC ± RBV (acima de 95%; $i^2=0\%$ para ambas). Taxas de RVS12 foram maiores nos pacientes não tratados anteriormente na comparação com pacientes previamente tratados. Outros detalhes podem ser observados na TABELA 2.

2.4.4 Metanálise de subgrupo: RVS12 em pacientes coinfectados com HIV

Seis estudos avaliaram exclusivamente pacientes coinfectados com VHC/HIV, totalizando 396 pacientes. Destes, 334 alcançaram RVS12 (resultado global de 80%; IC 95%, 75-84%; $i^2=63\%$) (FIGURA 7). Cinco terapias foram utilizadas nesses estudos: SOF + LED ± RBV, SOF + DAC ± RBV, SOF + RBV, PrOD ± RBV e SOF + SMV ± RBV. A RVS12 foi maior do que 90% em três alternativas: SOF + LED ± RBV, SOF + DAC ± RBV e PrOD ± RBV ($i^2=0\%$ em todas). SOF + RBV resultou em taxas de aproximadamente 50% ($i^2=0\%$). Além disso, a taxa de RVS12 foi maior em pacientes sem cirrose comparado a pacientes com cirrose (TABELA 2).

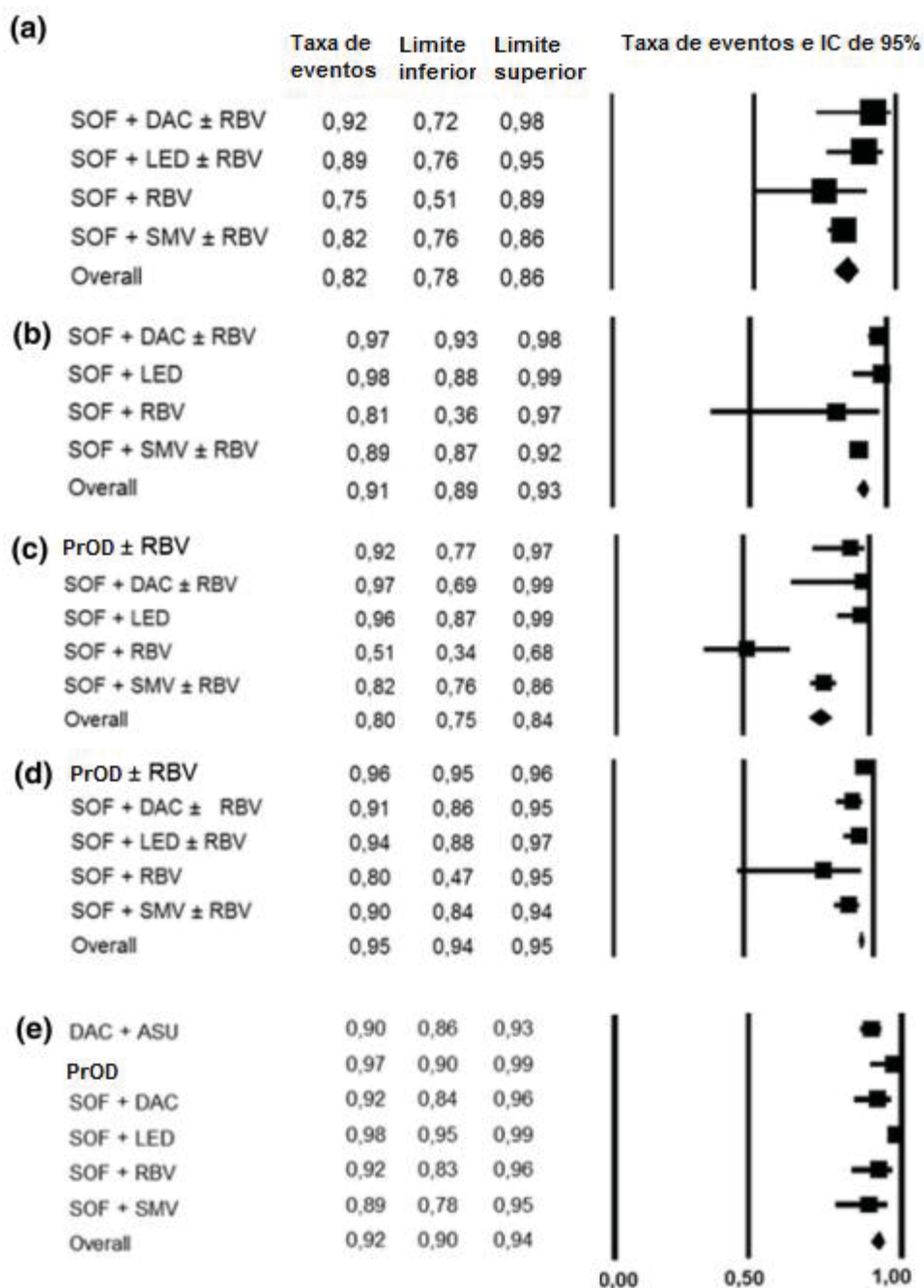
2.4.5 Metanálise de subgrupo: RVS12 em pacientes sem condição específica

Sete estudos avaliaram cinco terapias diferentes (SOF + LED ± RBV, SOF + DAC ± RBV, SOF + RBV, PrOD ± RBV e SOF + SMV ± RBV) incluindo ao todo 4.501 pacientes sem qualquer condição específica, grupo de risco ou coinfeção. Deste grupo, 4.744 alcançaram RVS12 (95%; IC 95%, 94-96%; $i^2=91\%$). Todos os tratamentos apresentaram RVS12 acima de 90% (todos com $i^2=0\%$, exceto SOF+LED=79%), com exceção de SOF + RBV ($i^2=82\%$) que apresentou taxa de aproximadamente 90% (FIGURA 7 e TABELA 2).

2.4.6 Metanálise de subgrupo: RVS12 em pacientes idosos

Quatro estudos analisaram RVS12 exclusivamente em pacientes idosos (isto é, pacientes com idade superior a 60 anos). Seis terapias foram administradas e avaliadas: SOF + LED ± RBV, SOF + DAC ± RBV, SOF + RBV, PrOD ± RBV, DAC + ASU ± RBV e SOF + SMV ± RBV. A RVS12 foi atingida por 1.220 dos 1.295 pacientes (92%; IC 95%, 90-94%; $i^2=69\%$). Todas as intervenções apresentaram taxas maiores do que 90% (TABELA 2 e FIGURA 7).

FIGURA 7 – RESULTADOS DAS METANÁLISES DE ACORDO COM OS SUBGRUPOS. (A) PACIENTES COM CIRROSE; (B) PACIENTES APÓS TRANSPLANTE DE FÍGADO; (C) PACIENTES COINFECTADOS COM VHC/HIV; (D) PACIENTES SEM QUALQUER CONDIÇÃO ESPECÍFICA DESCRITA; (E) PACIENTES IDOSOS.



NOTA: Modelo de efeito randômico com IC 95%.

LEGENDA: ASU, asunaprevir; DAC, daclatasvir; LED, ledipasvir; PrOD, ombitasvir, paritaprevir/ritonavir e dasabuvir; RBV, ribavirina; SMV, simeprevir; SOF, sofosbuvir.

TABELA 2 – RVS12 DOS SEIS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS IDENTIFICADOS, DE ACORDO COM O GENÓTIPO DOS PACIENTES, TRATAMENTO ANTERIOR E PRESENÇA/AUSÊNCIA DE CIRROSE

Análise de subgrupo dos estudos, avaliando:	Subanálise	DAC + ASU	SOF + LED ± RBV	SOF + DAC ± RBV	PrOD ± RBV	SOF + RBV	SOF + SMV ± RBV	Total
Todos pacientes (todos os estudos incluídos)	GT1	90% (290 de 321)	95% (4.182 de 4.367)	95% (978 de 1.031)	95% (2.213 de 2.315)	47% (27 de 57)	86% (2.006 de 2.336)	92% (9.696 de 10.427)
	GT2	-	-	100% (19 de 19)	-	91% (1.197 de 1.307)	-	91% (1.216 de 1.326)
	GT3	-	78% (113 de 144)	85% (247 de 291)	-	75% (307 de 410)	-	78% (667 de 845)
	GT4	-	100% (126 de 132)	-	97% (153 de 157)	78% (4.458 de 5.667)	94% (707 de 748)	81% (5.444 de 6.704)
	GT6	-	95% (62 de 65)	-	-	-	-	95% (62 de 65)
	Não tratados anteriormente	92% (158 de 171)	97% (547 de 561)	91% (194 de 212)	96% (263 de 272)	94% (491 de 522)	89% (861 de 959)	93% (2.514 de 2.697)
	Previamente tratados	88% (132 de 150)	96% (412 de 429)	96% (861 de 896)	96% (396 de 411)	82% (287 de 347)	86% (1.028 de 1.196)	91% (3.116 de 3.429)
	Cirróticos	90% (115 de 127)	96% (957 de 992)	93% (528 de 563)	94% (1.130 de 1.194)	84% (89 de 106)	81% (664 de 819)	91% (3.493 de 3.812)
	Não cirróticos	90% (175 de 194)	97% (1.828 de 1.880)	98% (201 de 205)	97% (1.225 de 1.260)	95% (354 de 371)	89% (537 de 601)	95% (4.328 de 4.519)
	GT1	-	92% (170 de 185)	95% (210 de 220)	-	-	80% (355 de 440)	87% (735 de 845)
Pacientes cirróticos	GT3	-	78% (113 de 144)	85% (247 de 291)	-	-	-	82% (360 de 435)

	GT4	-	-	-	-	-	-	-	92% (49 de 53)	92% (49 de 53)
	Não tratados anteriormente	-	-	98% (75 de 76)	-	-	-	-	81% (44 de 54)	91% (119 de 130)
	Previamente tratados	-	90% (36 de 40)	96% (199 de 207)	-	-	-	-	83% (98 de 118)	91% (333 de 365)
Pacientes após transplante hepático	GT1	-	98% (53 de 54)	-	-	-	-	-	90% (455 de 506)	90% (508 de 560)
	GT4	-	-	-	-	-	-	-	96% (24 de 25)	96% (24 de 25)
	Não tratados anteriormente	-	-	-	-	-	-	-	91% (96 de 105)	91% (96 de 105)
	Previamente tratados	-	-	-	-	-	-	-	84% (81 de 96)	84% (81 de 96)
	Cirróticos	-	-	-	-	-	-	-	85% (83 de 97)	85% (83 de 97)
	Não cirróticos	-	-	-	-	-	-	-	88% (83 de 88)	88% (83 de 88)
Pacientes coinfectados com VHC/HIV	GT1	-	-	-	-	-	-	51% (16 de 31)	85% (218 de 255)	82% (234 de 286)
	Não tratados anteriormente	-	-	-	-	-	-	60% (6 de 10)	78% (22 de 28)	73% (28 de 38)
	Previamente tratados	-	-	-	-	-	-	47% (10 de 21)	82% (24 de 29)	68% (34 de 50)
	Cirróticos	-	-	-	-	-	-	56% (9 de 16)	77% (34 de 44)	71% (43 de 60)
	Não cirróticos	-	-	-	-	-	-	46% (7 de 15)	92% (45 de 49)	78% (52 de 66)
		-	96% (1,513 de 1,574)	91% (39 de 43)	96% (2,165 de 2,259)	-	-	42% (11 de 26)	90% (106 de 118)	95% (3,834 de 4,020)
Pacientes sem uma condição ou característica específica	GT1	-	-	-	-	-	-	79% (26 de 33)	-	79% (26 de 33)
	GT2	-	-	-	-	-	-	60% (32 de 54)	-	60% (32 de 54)
	GT3	-	-	-	-	-	-	-	-	100% (53 de 53)
	GT4	-	-	-	100% (53 de 53)	-	-	-	-	100% (53 de 53)

	Não tratados anteriormente	-	83% (28 de 34)	80% (8 de 10)	96% (212 de 220)	66% (31 de 47)	88% (30 de 34)	89% (309 de 345)
	Previamente tratados	-	90% (71 de 79)	94% (44 de 47)	97% (331 de 342)	50% (26 de 52)	90% (65 de 72)	91% (537 de 592)
	Cirróticos	-	97% (649 de 671)	-	95% (1,024 de 1,080)	-	-	95% (1,673 de 1,751)
	Não cirróticos	-	97% (726 de 749)	-	97% (1,115 de 1,149)	-	-	97% (1,841 de 1,898)
Pacientes idosos/veteranos	GT1	90% (290 de 321)	-	-	-	-	-	90% (290 de 321)
	GT2	-	-	-	-	95% (464 de 487)	-	95% (464 de 487)
	Não tratados anteriormente	92% (158 de 171)	-	-	-	97% (295 de 302)	-	95% (453 de 473)
	Previamente tratados	88% (132 de 150)	-	-	-	91% (132 de 144)	-	90% (264 de 294)
	Cirróticos	90% (115 de 127)	-	-	-	89% (80 de 90)	-	90% (195 de 217)
	Não cirróticos	90% (175 de 194)	-	-	-	97% (347 de 356)	-	95% (522 de 550)
	Não tratados anteriormente	-	99% (468 de 472)	88% (111 de 126)	98% (51 de 52)	-	86% (273 de 315)	93% (903 de 965)
	Previamente tratados	-	98% (295 de 300)	96% (618 de 642)	95% (327 de 342)	-	82% (401 de 486)	93% (1,641 de 1,752)
Pacientes com GT1	Cirróticos	-	96% (213 de 221)	93% (528 de 563)	93% (75 de 80)	-	80% (475 de 594)	88% (1,291 de 1,458)
	Não cirróticos	-	99% (550 de 551)	98% (201 de 205)	100% (41 de 41)	-	87% (356 de 408)	95% (1,148 de 1,205)
	Não tratados anteriormente	-	-	-	-	97% (159 de 163)	-	97% (159 de 163)
Pacientes com GT2	Previamente tratados	-	-	-	-	91% (119 de 130)	-	91% (119 de 130)
	Cirróticos	-	-	-	-	-	-	-

	Não cirróticos	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pacientes com GT4	Não tratados anteriormente	-	-	-	-	-	-	-	94% (342 de 361)	94% (342 de 361)
	Previamente tratados	-	-	-	-	-	-	-	94% (292 de 309)	94% (292 de 309)
	Cirróticos	-	-	-	-	-	-	-	82% (42 de 51)	82% (42 de 51)
	Não cirróticos	-	-	-	-	-	-	-	94% (34 de 36)	94% (34 de 36)
Pacientes com GT6	Não tratados anteriormente	-	92% (51 de 55)	-	-	-	-	-	-	92% (51 de 55)
	Previamente tratados	-	100% (10 de 10)	-	-	-	-	-	-	100% (10 de 10)
	Cirróticos	-	100% (27 de 27)	-	-	-	-	-	-	100% (27 de 27)
	Não cirróticos	-	97% (37 de 38)	-	-	-	-	-	-	97% (37 de 38)

LEGENDA: ASU, asunaprevir; DAC, daclatasvir; GT, genótipo; LED, ledipasvir; PrOD, paritaprevir/ritonavir, ombitasvir e dasabuvir; RBV, ribavirina; SMV, simeprevir; SOF, sofosbuvir; VHC, vírus da hepatite C.

2.4.7 Metanálise de subgrupo de estudos avaliando genótipos específicos

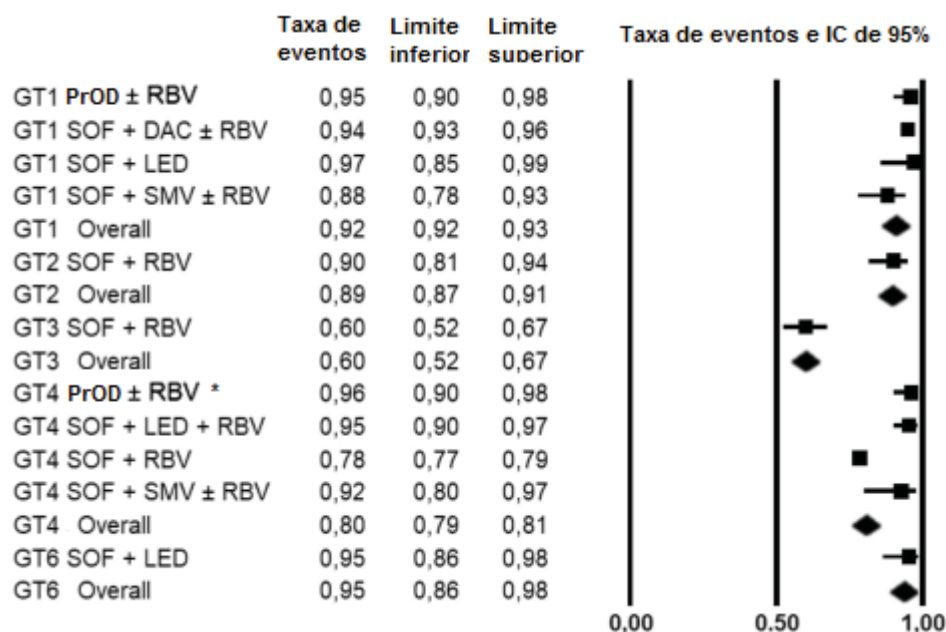
Seis estudos incluíram apenas pacientes com genótipo 1 do VHC, totalizando 3.614 pacientes, dos quais 3.357 atingiram RVS12 (94%; IC 95%, 92-95%; $i^2=97\%$). Quatro terapias foram avaliadas: SOF + LED, SOF + DAC ± RBV, PrOD ± RBV, e SOF + SMV ± RBV. As três primeiras resultaram em taxas de RVS12 superiores a 95% ($i^2=0\%$, exceto SOF+LED: 95%), enquanto SOF + SMV ± RBV apresentou resultados próximos a 88% ($i^2=84\%$).

Em três estudos, SOF + RBV foram administrados em 787 pacientes com genótipo 2 do VHC, sendo que 707 deles alcançaram RVS12 (89%; IC 95%, 87-91%; $i^2=0\%$). RVS12 foi maior em pacientes não tratados anteriormente na comparação com pacientes previamente tratados (97% versus 91%). Apenas um estudo incluiu especificamente pacientes com o genótipo 3, sendo que eles foram tratados com SOF + RBV e tiveram taxas de RVS12 de 60% (IC 95%, 52-67%; $i^2=0\%$), em um total de 178 pacientes.

O genótipo 4 foi avaliado de forma específica em quatro estudos (6.571 pacientes, dos quais 5.316 alcançaram RVS12 – 80%; IC 95%, 79-81%; $i^2=0\%$). Quatro terapias foram avaliadas: SOF + LED + RBV, PrO ± RBV, SOF + RBV e SOF + SMV ± RBV. Com exceção de SOF + SMV ± RBV ($i^2=89\%$), todas as demais terapias alcançaram resultados superiores a 90% ($i^2=0\%$). A RVS12 em pacientes não tratados anteriormente e previamente tratados foram similares (94% em ambos) e foram maiores em pacientes não cirróticos do que naqueles cirróticos (94% versus 82%).

Sessenta e cinco pacientes infectados com genótipo 6 do VHC receberam SOF + LED, sendo que 62 deles alcançaram RVS12 (95%; IC 95%, 86-98%; $i^2=0\%$). Em contraste com outros estudos, RVS12 foi maior em pacientes previamente tratados do que em pacientes não tratados anteriormente (100% versus 92%). Outros detalhes desses estudos podem ser observados na FIGURA 8.

FIGURA 8 – RVS12 DE ESTUDOS AVALIANDO GENÓTIPO ESPECÍFICO



NOTA: Modelo de efeito randômico com IC 95%. * significa que PrOD não foi combinado com dasabuvir.

LEGENDA: ASU, asunaprevir; DAC, daclatasvir; IC, intervalo de confiança; LED, ledipasvir; PrOD, ombitasvir, paritaprevir/ritonavir e dasabuvir; RBV, ribavirina; RVS12, Resposta virológica sustentada após 12 semanas do final do tratamento antiviral; SMV, simeprevir; SOF, sofosbuvir.

2.4.8 Estudos avaliando pacientes com outras condições específicas

Dez estudos avaliaram pacientes em condições diferentes das anteriormente apresentadas, incluindo pacientes: com crioglobulinemia, exclusivamente previamente tratados ou não tratados anteriormente, com hipertensão portal, tratados com genérico dos DAAs, após transplante renal, intolerantes a RBV, e com doença renal em estágio final. Detalhes das taxas de RVS12 nesses grupos são apresentados na TABELA 3.

TABELA 3 – RVS12 EM PACIENTES COM OUTRAS CONDIÇÕES.

Condição do paciente	Número de estudos incluídos	Tratamento	Número de pacientes que alcançaram RVS12
Pacientes com crioglobulinemia	3	SOF + LED ± RBV	10 de 10
		SOF + DAC ± RBV	41 de 41
		SOF + SMV ± RBV	12 de 12
		SOF + RBV	35 de 41

Apenas pacientes previamente tratados	1	SOF + LED ± RBV	1.503 de 1.597
Apenas pacientes não tratados anteriormente	1	SOF + RBV	177 de 187
Pacientes com hipertensão portal	1	SOF + RBV	12 de 12
		SOF + SMV	11 de 11
		SOF + DAC	30 de 32
Pacientes que receberam genéricos dos DAAs	1	SOF + LED ± RBV	125 de 127
Pacientes intolerantes a RBV	1	SOF + DAC	19 de 19
Pacientes após transplante renal	1	SOF + SMV ± RBV	10 de 11
Pacientes com doença renal em estágio final	1	SOF + SMV	17 de 17

LEGENDA: ASU asunaprevir; DAA, antivirais de ação direta; DAC, daclatasvir; LED, ledipasvir; PrOD, ombitasvir, paritaprevir/ritonavir e dasabuvir; RBV, ribavirina; RVS12, resposta virológica sustentada após 12 semanas do final do tratamento antiviral; SMV, simeprevir; SOF, sofosbuvir.

2.4.9 Dados de segurança e desfechos secundários de efetividade, análise de sensibilidade e avaliação da qualidade metodológica

No geral, poucos estudos incluídos na revisão sistemática reportaram dados de segurança ou de desfechos secundários de efetividade. Ainda assim, foi possível observar que o número de pacientes que tiveram problemas relacionados com EAs foi baixo. Adicionalmente, taxas de desfechos secundários (RVR, EOTr, RVS4) foram consideradas satisfatórias. Detalhes completos destes desfechos são apresentados no APÊNDICE 4.

Observou-se heterogeneidade em algumas das metanálises. Dentre as possíveis razões, estão as divergências nas populações avaliadas, variação na condução e desenho do estudo, ou outras que não puderam ser identificadas. Apesar disso, as análises de subgrupos não demonstraram resultados diferentes dos originais.

A avaliação metodológica da qualidade dos estudos incluídos pela escala *Newcastle–Ottawa* mostrou que a maioria dos estudos apresentaram moderada ou boa qualidade metodológica. Maiores detalhes estão disponíveis no APÊNDICE 5.

2.5 DISCUSSÃO

As terapias livres de IFN avaliadas nessa revisão sistemática e metanálises de estudos observacionais (do tipo coorte) apresentaram taxas de RVS12 expressivas tanto nas análises globais quanto nas de subgrupos. Essas altas taxas de resposta clínica são similares às apresentadas em uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, publicada anteriormente [55]. Esse achado é importante, pois confirma a efetividade das novas terapias para o tratamento de hepatite C em situações clínicas de vida real. Além disso, com o uso dessas terapias, espera-se que o número de pacientes infectados com o VHC decaia em todo o mundo nos próximos anos [67].

Não obstante, protocolos internacionais também recomendam o uso dos DAAs de segunda geração para o tratamento da hepatite C crônica [20,53], sustentados principalmente pela evidência disponível nos ensaios clínicos. Isso pode ser uma desvantagem para a prática de cuidados em saúde, pois às vezes os ensaios clínicos são considerados tendenciosos ou antiéticos, não reportam resultados a longo prazo ou outros desfechos importantes, além de não representarem totalmente a população ou de não refletirem o uso de intervenções nas configurações do mundo real [62]. Nesse estudo, identificaram-se vários estudos de coortes reportando dados dos DAAs para populações e genótipos específicos, por vezes não reportados em protocolos, como ocorre para os pacientes idosos ou pós-transplantados hepáticos. Assim, estes achados podem indicar uma melhor opção terapêutica para esses grupos populacionais.

A terapia SOF + RBV foi a combinação com menor taxa de RVS12 dentre todas as avaliadas. Estudos anteriores demonstraram que a RBV é responsável por um número considerável de EAs, destacando-se a anemia e o *rash* cutâneo, especialmente na comparação com os DAAs de segunda geração [57]. Os clínicos devem estar precavidos dos riscos de SOF + RBV, especialmente em pacientes com genótipo 1, os quais obtiveram as piores taxas de efetividade para essa terapia.

Dados específicos para pacientes com o genótipo 5 do VHC não estavam disponíveis. Isto pode ser explicado pela baixa incidência desse genótipo em diversos países [21]. O genótipo 3 parece ser o mais difícil de ser tratado, com taxas de RVS12 variando entre 75% e 85%, onde SOF + DAC ± RBV apresentou os melhores resultados dentre as alternativas analisadas. SOF + LED ± RBV aparenta ser efetivo para diversos genótipos, porém com menores taxas de respostas para o genótipo 3.

O uso de outros DAAs, como glecaprevir + pibrentasvir e SOF + VEL demonstraram altas taxas de RVS em ensaios clínicos. Assim, essas opções podem ser uma boa escolha de tratamento para pacientes com genótipo 3 [68–71].

A idade não aparenta influenciar a resposta ao tratamento, de maneira que pacientes idosos alcançaram taxas de RVS12 similares às aquelas apresentadas em outros estudos que incluíram pacientes de todas as idades.

Algumas limitações foram observadas neste estudo e devem ser pontuadas. Primeiramente, os estudos foram conduzidos especialmente em países desenvolvidos (p.ex. países europeus e EUA), porém seria interessante analisar o uso dessa terapia em outros continentes, como a América do Sul e Central, e o continente Africano, especialmente pela diferente distribuição dos genótipos. Segundo, a avaliação por estudos observacionais (até o momento da condução dessa revisão sistemática) não foi realizada para todas as combinações de DAAs utilizadas na prática clínica, como SOF + VEL; e ELB + GRA. A justificativa se dá, provavelmente, por serem medicamentos recentes no mercado naquele momento.

2.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso dos DAAs de segunda geração, especialmente em esquemas livres de IFN, demonstraram resultados de efetividade similares aos resultados de eficácia apresentados em ensaios clínicos. Um número considerável de pacientes com hepatite C crônica está sendo curado com esses tratamentos. Dessa forma, espera-se que a prevalência de pacientes com VHC continue a decair nas próximas décadas. A decisão para a escolha do melhor tratamento deve levar em consideração a condição do paciente e determinadas características, como o genótipo do VHC e o estágio de cirrose presentes no indivíduo.

**CAPÍTULO 3: ESTUDO OBSERVACIONAL AVALIANDO A EFETIVIDADE E
TOLERABILIDADE DOS ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA DE SEGUNDA
GERAÇÃO PARA O TRATAMENTO DE HEPATITE C CRÔNICA NO ESTADO DO
PARANÁ**

3.1 INTRODUÇÃO

A hepatite C crônica é um problema de saúde que atinge mais de 71 milhões de pessoas no mundo, causando mais de 400 mil mortes neste cenário [50]. No Brasil, estima-se que cerca de 700 mil pacientes estejam infectadas pelo VHC, representando cerca de 1% da população. Porém, uma proporção elevada desses casos são registrados na região sul do Brasil (aproximadamente 25% do total), onde Curitiba, capital do estado do Paraná, é uma das cidades com o maior número de casos por 100 mil habitantes (cerca de 36) [72–74]. Por muitos anos, as terapias baseadas no uso de IFN foram utilizadas como escolha primária para tratamento de hepatite C, seguido pelo uso dos DAAs de primeira geração, os quais poderiam ser combinados com IFN e RBV. Porém, esses tratamentos possuíam diversos problemas pela limitada eficácia, severidade de EAs e contraindicações [52,75].

Nos últimos anos, uma segunda geração dos DAAs foi desenvolvida para promover tratamentos mais efetivos, toleráveis e seguros. Eles podem ser combinados com outros DAAs de segunda geração, com ou sem IFN [19,20,76–78]. Em 2015, três drogas DAAs foram disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS)/Ministério da Saúde no Brasil: sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir. O governo brasileiro oferta esses medicamentos sem custos adicionais à população brasileira, de acordo com protocolo clínico de tratamento. No momento de realização desse estudo, o protocolo priorizava o tratamento de pacientes em estágio avançado da doença. Na sequência, uma outra combinação havia sido aprovada para uso no Brasil: ombitasvir com paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, e sofosbuvir com ledipasvir [74].

A combinação desses medicamentos tem demonstrado altas taxas de RVS e um perfil de tolerabilidade aceitável em ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas prévias [55–57], sendo esses resultados esperados e vistos na prática clínica em outros países, como registrado no Capítulo 2 desta tese.

Estudos observacionais e regionais são necessários para a geração de evidências e suporte em decisões na prática clínica. Sabe-se que esse tipo de estudo é importante para a investigação de desfechos para doenças crônicas, especialmente porque, em determinadas situações, os resultados dos ensaios clínicos não são totalmente representativos para a população em geral [58,59]. A hepatite C é uma doença associada com diversos fatores que podem complicar a resposta ao tratamento, incluindo genótipo do VHC, coinfeções (p.ex. VHC/HIV), entre outros

(p.ex. cirrose, transplante hepático e problemas renais). Diferenças geográficas na população também podem afetar a resposta a tratamentos medicamentosos; isto poderia ocorrer no Brasil, por se tratar de um país de considerável extensão territorial e diversidades regionais.

Nesse sentido, a condução desse estudo teve como base de sustentação duas justificativas. Primeiro, no início da elaboração do estudo não havia nenhum registro de estudo observacional publicado no Brasil com a finalidade de avaliar os DAAs de segunda geração, e bem como especificamente no estado do Paraná. Segundo, a geração de evidências e dados clínicos é de fundamental importância para embasar a utilização dessas drogas na prática clínica.

3.2OBJETIVO

Avaliar a efetividade e tolerabilidade clínica dos DAAs de segunda geração em uma população de pacientes com hepatite C crônica no Estado brasileiro do Paraná.

3.2 MÉTODOS

3.3.1 Desenho do estudo, critérios de elegibilidade e desfechos clínicos

Neste estudo observacional do tipo coorte retrospectiva foram analisados dados de pacientes com hepatite C crônica tratados em seis centros distintos, localizados em cinco cidades do Estado do Paraná (Curitiba, Londrina, Cascavel, Ponta Grossa e Maringá). O estudo foi realizado entre 2017 e 2018 de acordo com os princípios éticos da Declaração de Helsinki e foi anteriormente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Os dados foram coletados a partir de cada centro, os quais continham informações individuais dos pacientes. A população-alvo era composta por pacientes adultos (maiores de 18 anos) diagnosticados com hepatite C crônica, os quais haviam concluído ou descontinuado o tratamento com qualquer DAA de segunda geração anteriormente a abril de 2017. Os pacientes foram incluídos independentemente do genótipo, tratamento anterior ou estágio de fibrose. A escolha do tratamento, monitoramento e manejo de cada paciente tratado era de responsabilidade dos centros e profissionais [74].

O desfecho primário foi a RVS doze ou mais semanas após o final do tratamento, definido como VHC indetectável por reação em cadeia da polimerase (do inglês, *polymerase chain reaction* – PCR). Os desfechos secundários incluídos foram RVR e EOTr, ambos também medidos por PCR, além da avaliação da tolerabilidade. Pacientes que completaram o tratamento, mas que não tinham disponíveis informações do teste de RVS, foram excluídos da análise; ou seja, com a justificativa por perda de dados ou perda de acompanhamento.

Outros dados também foram coletados: 1) informações basais (p.ex. idade, sexo, presença/ausência de cirrose, carga viral, informações de biopsia hepática, tratamento medicamentoso, comorbidades, transplante anterior ou hepatocarcinoma); 2) descontinuação ao tratamento por EA (desfecho de tolerabilidade).

3.2.2 Análises estatísticas

Foi proposta uma análise por protocolo dos pacientes incluídos, considerando aqueles que tinham disponível o resultado do teste PCR para avaliação da RVS. Dessa forma, foram excluídos da análise os pacientes que finalizaram o tratamento, mas que não tinham o resultado do teste PCR disponível. Ainda que não tenham realizado o exame, estes pacientes poderiam ter alcançado a RVS, de maneira que uma análise *intention-to-treat* poderia apresentar resultados de efetividade imprecisos.

As variáveis basais categóricas foram descritas como frequências absolutas e relativas, enquanto as variáveis contínuas foram reportadas como medianas com respectivo desvio padrão (DP).

As análises estatísticas foram conduzidas utilizando os testes qui-quadrado e regressão logística bivariada, esta última utilizada para identificar variáveis associadas com a obtenção de RVS. Foram analisadas as seguintes variáveis: opção terapêutica, duração do tratamento, sexo, idade, cirrose, tratamento anterior, entre outras. Os resultados das regressões logísticas bivariadas foram apresentados como OR com respectivo IC 95%. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado como estatisticamente significativo em todos os testes. As análises foram feitas nos *softwares* SPSS® *Statistics* versão 24 (IBM SPSS, Chicago, IL, USA) e StatSoft® *Statistica* versão 10.

3.3 RESULTADOS

3.4.1 Características basais

Nos seis centros avaliados, 363 pacientes foram inicialmente selecionados, dos quais 61 foram excluídos por motivo de perda de acompanhamento e outros 6 por perda de dados (devido à ausência de informações do tratamento). Dados de 296 pacientes foram usados para uma análise por protocolo. A média de idade dos participantes foi de $57,8 \pm 10,8$ anos e 56% eram homens. Em termos de tratamentos, 59% dos pacientes foram tratados com SOF + DAC, 26% com SOF + SMV e 15% com outras opções terapêuticas. No total, 34% dos pacientes receberam RBV em associação com os DAAs. Os genótipos 1 (66%) e 3 (27%) foram os mais frequentes; 48% dos pacientes haviam sido tratados anteriormente. Os dados basais dos pacientes que receberam as terapias mais frequentes ($n = 255$) (SOF + DAC e SOF + SMV) estão apresentados na TABELA 4. As informações para os demais pacientes estão posteriormente apresentadas.

TABELA 4 – CARACTERÍSTICAS BASAIS E CLÍNICAS DOS PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA QUE RECEBERAM AS TERAPIAS MAIS FREQUENTES DE DAAs

Características	SOF + DAC ± RBV (n = 176)	SOF + SMV ± RBV (n = 79)	Total (N = 255)
Masculino, n(%)	103 (58,5%)	38 (48,1%) ^a	141 (55,2%) ^a
Mediana (DP) idade, anos	58,1 ($\pm 10,3$)	57,1 ($\pm 12,4$)	57,8 ($\pm 10,8$)
Genótipo do VHC			
1 total	102 (57,9%)	79 (100,0%)	198 (66,8%)
1 não especificado	26 (14,7%)	8 (10,1%)	34 (13,3%)
1a	36 (20,4%)	39 (49,3%)	75 (29,4%)
1b	40 (22,7%)	31 (39,2%)	71 (27,8%)
3	72 (41,0%)	-	72 (28,2%)
Dados faltantes	2 (1,1%)	1 (1,2%)	3 (1,1%)
Carga viral ≥ 800.000 IU mL ⁻¹ , n (%)			
	89 (50,5%)	37 (46,8%)	126 (49,4%)
Dados faltantes	9 (5,1%)	2 (2,5%)	11 (4,3%)
Previamente tratados, n (%)	92 (52,2%)	35 (44,3%)	127 (49,8%)
Dados faltantes	1 (0,5%)	3 (3,7%)	4 (1,5%)
Estágio de fibrose, n (%)			
F0-F3	38 (21,5%)	32 (40,5%)	70 (27,4%) ^b
F4 (cirróticos)	77 (43,7%)	22 (27,8%)	99 (38,8%) ^b
Dados faltantes	61 (34,6%)	25 (31,6%)	86 (33,7%)

Transplante de fígado	5 (2,8%)	3 (3,7%)	8 (3,1%)
Duração do tratamento, n (%)			
12 semanas	129 (73,0%) ^a	77 (97,4%)	206 (80,7%) ^{a, b}
24 semanas	44 (25,0%)	2 (2,5%)	46 (18,0%) ^b
Adição de RBV, n (%)	56 (31,8%)	8 (10,1%)	64 (25,0%)
Coinfecção			
Vírus da hepatite B	4 (2,2%)	1 (1,2%)	5 (1,9%)
HIV	10 (5,6%)	-	10 (13,9%)

NOTA: ^a1 paciente não apresentou dado; ^b $p < 0.05$ (comparação entre número de pacientes em cada grupo que receberam SOF+DAC versus SOF+SMV).

LEGENDA: DAA, antiviral de ação direta (do inglês, *direct-acting antiviral*); DAC, daclatasvir; DP, desvio padrão; IFN, interferon; LED, ledipasvir; RBV, ribavirina; SMV, simeprevir; SOF, sofosbuvir; VHC, vírus da hepatite C; HIV, vírus da imunodeficiência humana (do inglês, *human immunodeficiency virus*).

3.4.2 Análises dos pacientes que receberam sofosbuvir com daclatasvir

A RVS foi alcançada por 160 pacientes (90%) dos 176 tratados com SOF + DAC (TABELA 5 e FIGURA 9). Este tratamento foi utilizado para os genótipos 1 e 3. O genótipo 3 obteve menores taxas de RVS comparado com o grupo de pacientes com o genótipo 1 (84% *versus* 95%, $p < 0,05$). Todos os pacientes com o genótipo 3 e tratados por 24 semanas atingiram a resposta do tratamento, comparado com apenas 85% dos pacientes com este genótipo e tratados por 12 semanas (apesar que neste caso o valor foi $p > 0,05$; outros detalhes estão no APÊNDICE 6).

Além disso, não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) de taxa de RVS para as demais subanálises, incluindo o uso de SOF + DAC com ou sem RBV (94% *versus* 88%), presença ou ausência de cirrose (92% *versus* 89%), tratamento prévio (95% *versus* 86%, respectivamente para os pacientes não tratados anteriormente e aqueles previamente tratados) e duração do tratamento (95% *versus* 89%, respectivamente para 24 e 12 semanas de tratamento). A RVR foi obtida por 74 dos 78 pacientes (94%), e EOTr por 64 de 71 (90%). Mais detalhes a respeito dos desfechos secundários são apresentados no APÊNDICE 8.

3.4.3 Análises dos pacientes que receberam sofosbuvir com simeprevir

Dos 79 pacientes que receberam SOF + SMV, a RVS foi alcançada por 73 deles (92%) (FIGURA 9 e TABELA 5). Essa combinação de DAAs foi apenas utilizada para pacientes com genótipo tipo 1; a RVS para o subtipo 1a foi de 94%, 90% para o 1b e 87% para os não especificados. Outra subanálise avaliou o parâmetro

“tratamento prévio”, com taxas de 97% *versus* 85% para respectivamente pacientes não tratados anteriormente e previamente tratados. Em relação ao uso ou não de RBV em associação com a terapia foram detectadas taxas de respectivamente 87% e 94%. Já para a comparação de presença e ausência de cirrose foram obtidas taxas de 90% *versus* 93%. Não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas nas comparações, com exceção da duração do tratamento (93% *versus* 50%, respectivamente para 12 e 24 semanas). Apesar disso, esse resultado deve ser interpretado com cautela, haja vista que apenas dois pacientes haviam recebido o tratamento por 24 semanas.

A RVR foi atingida por 42 de 47 pacientes (87%), enquanto que EOTr foi alcançado por todos os pacientes que tinham dados disponíveis (19 de 19). Outros detalhes referentes a desfechos secundários podem ser vistos no APÊNDICE 8.

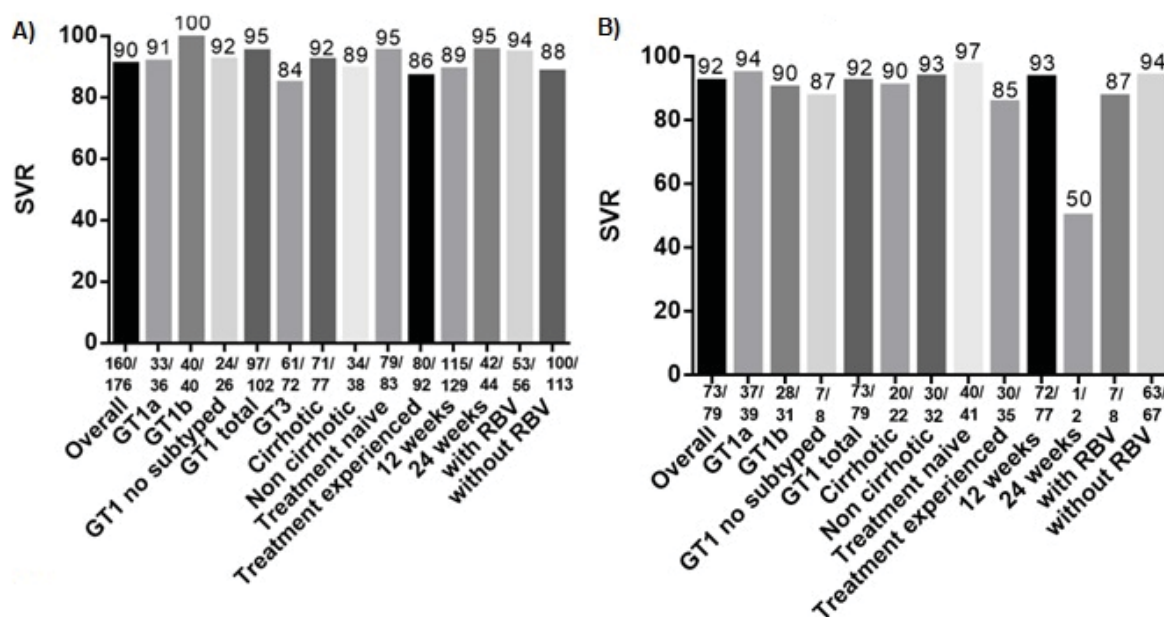
3.4.4 Análises comparativas entre pacientes que receberam sofosbuvir com daclatasvir *versus* sofosbuvir com simeprevir

As taxas globais de RVS para ambos os tratamentos foram similares (TABELA 6). Para o genótipo 1, SOF + DAC tiveram taxas de 95%, comparados com 92% dos pacientes que receberam SOF + SMV ($p > 0,05$). Apesar disso, quando analisados apenas os pacientes com genótipo 1b, SOF + DAC foi mais eficaz ($p < 0,05$).

O tratamento nos pacientes que receberam as terapias por 24 semanas foi mais eficaz no grupo SOF + DAC. No entanto, como apresentado anteriormente, este resultado deve ser visto com cautela, pois apenas 2 pacientes foram tratados com SOF + SMV por esse tempo.

Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre as terapias foi detectada em termos de tratamento anterior, presença/ausência de cirrose ou uso adicional de RBV (outros detalhes estão disponíveis no APÊNDICE 7), bem como nas demais subanálises.

FIGURA 9 – RVS PARA PACIENTES TRATADOS COM: (A) SOF + DAC OU (B) SOF + SMV. RESULTADOS TOTAIS E DE ACORDO COM CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS



LEGENDA: *Cirrhotic*, cirrótico; GT, genótipo; *Overall*, total; *No subtyped*, não especificado; *Non cirrhotic*, não cirrótico; SVR, resposta virológica sustentada (RVS); *Treatment naïve*, pacientes não tratados anteriormente; *Treatment experienced*; pacientes previamente tratados; *Weeks*, semanas; *with RBV*, com RBV; *without RBV*, sem RBV.

TABELA 5 – ANÁLISE DE RVS E COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES TRATADOS COM SOF + DAC VERSUS SOF + SMV, AMBOS ±RBV

	SOF + DAC ± RBV, % (n = 176)	SOF + SMV ± RBV, % (n = 79)	Valor de p ^a
RVS total (%)	90,9(160/176)	92,4 (73/79)	0,69
Genótipo			
1 não especificado	92,3 (24/26)	87,5 (7/8)	0,67
1a	91,6 (33/36)	94,8 (37/39)	0,57
1b	100 (40/40)	90,3 (28/31)	0,04
GT1 total	95,0 (97/102)	92,4 (73/79)	0,45
3	84,7 (61/72)	-	NA
Cirrose sim	92,2 (71/77)	90,9 (20/22)	0,84
Cirrose não	89,4 (34/38)	93,7 (30/32)	0,52
Cirrose NI	90,1 (55/61)	92,0 (23/25)	0,79
Não tratados anteriormente	95,1 (79/83)	97,5 (40/41)	0,52
Previamente tratados	86,9 (80/92)	85,7 (30/35)	0,85
12 semanas de tratamento	89,1(115/129)	93,5 (72/77)	0,29
24 semanas de tratamento	95,4 (42/44)	50,0 (1/2)	0,01
Com RBV	94,6 (53/56)	87,5 (7/8)	0,50
Sem RBV	88,4 (100/113)	94,0 (63/67)	0,21
Carga viral			
≥ 800.000 IU mL ⁻¹	89,8 (80/89)	91,8 (34/37)	0,72
<800.000 IU mL ⁻¹	93,5 (73/78)	92,5 (37/40)	0,82

NOTA: ^a Comparação entre pacientes que receberam SOF + DAC ± RBV versus SOF + SMV ± RBV para cada uma das variáveis.

LEGENDA: DAC, daclatasvir; GT, genótipo; NA, não aplicável; NI, não informado; RBV, ribavirina; SOF, sofosbuvir; SMV, simeprevir.

3.4.5 Pacientes tratados com outras opções terapêuticas

No total, 41 pacientes foram tratados com combinações de DAAs diferentes das descritas anteriormente: 18 pacientes receberam DAC + SMV, 12 SOF + RBV, 2 IFN + SOF + RBV, 8 SOF + LED e 1 IFN + DAC + RBV. Três desses pacientes não atingiram RVS (sendo um deles tratado com DAC + SMV e dois com SOF + RBV). Informações basais e resultados dos tratamentos desses pacientes estão apresentados na TABELA 6.

TABELA 6 – TAXAS DE RESPOSTA PARA PACIENTES TRATADOS COM OUTRAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Tratamento	N	Duração do tratamento (semanas)	GT	Cirrose (%)	Tratamento prévio (%)	RVS (%)
IFN + SOF + RBV	2	12 (100%)	3 (100%)	50%	0%	100%

LED + SOF ± RBV	8	12 (87%) ou 24 (13%)	1 (62%) e 3 (38%)	13%	75%	100%
SOF + RBV	12	12 (91%) ou 24 (9%)	2 (100%)	66%*	17%	83%
DAC + SMV ± RBV	18	12 (61%) ou 24 (39%)	1 (72%), e 3 (28%)	88%**	44%	94%
IFN + DAC + RBV	1	24 (100%)	4 (100%)	0%	0%	100%

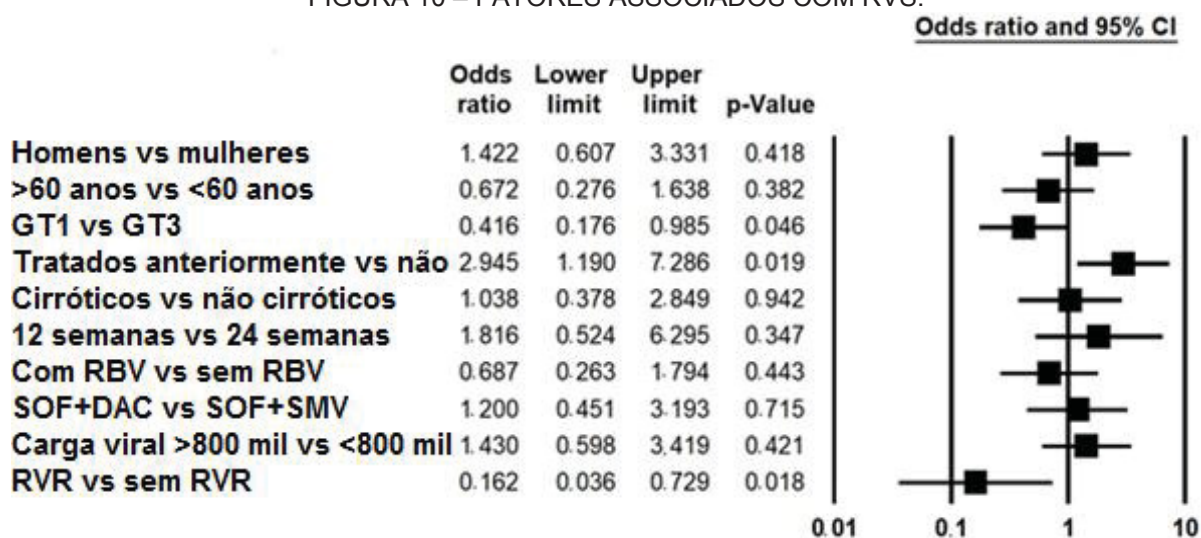
Nota: *Dados faltantes para três pacientes, **Dados faltantes para nove pacientes.

LEGENDA: DAC, daclatasvir; GT, genótipo; IFN, interferon; LED, ledipasvir; RBV, ribavirina; RVS, resposta virológica sustentada, SMV, simeprevir; SOF, sofosbuvir.

3.4.6 Fatores associados com RVS e eventos de tolerabilidade

A regressão logística bivariada foi utilizada para avaliar a influência de diversos parâmetros basais e outras variáveis na resposta ao tratamento (FIGURA 10). Gênero, idade, cirrose, duração do tratamento, uso de RBV, carga viral basal e escolha do tratamento não foram significativamente relacionados com obtenção da resposta terapêutica ($p > 0,05$). Os únicos parâmetros estatisticamente significativos com RVS (ambos com $p < 0,05$) foram os genótipos (o 1 na comparação com o 3; OR 0,41; IC 95%, 0,17-0,98), alcance da RVR (OR 0,16; IC 95%, 0,03-0,72) e tratamento anterior (OR 2,94, [IC 95% 1,19-7,28]).

FIGURA 10 – FATORES ASSOCIADOS COM RVS.



LEGENDA: DAC, daclatasvir; GT, genótipo; RBV, ribavirina; RVR, resposta virológica rápida. SOF, sofosbuvir; SMV, simeprevir. Nota: *Lower limit*, intervalo inferior; *Upper limit*, intervalo superior, 95% CI, intervalo de confiança de 95%.

Em relação à tolerabilidade, apenas três pacientes (1%) descontinuaram o tratamento por EAs. Apesar disso, todos estes atingiram RVS. O primeiro foi tratado com IFN + SOF + DAC e descontinuou por epigastralgia. O segundo foi tratado com SOF + DAC e descontinuou por conta de hemorragia gástrica. O terceiro também recebeu SOF + DAC, mas a razão para a descontinuação não estava descrita no prontuário.

3.4 DISCUSSÃO

Os DAAs de segunda geração avaliados neste estudo observacional produziram resultados expressivos de RVS, os quais estão em concordância com resultados anteriormente publicados por outros tipos de estudos, como ensaios clínicos e revisões sistemáticas [55–57]. Dessa maneira, observa-se que os resultados obtidos em ensaios clínicos controlados também estão sendo experimentados na prática clínica no Brasil, especificamente no estado do Paraná. Estudos observacionais prévios conduzidos em outros estados brasileiros demonstraram taxas de RVS entre 93% e 100% [79–81], os quais estão em acordo com os obtidos neste estudo.

Apesar da elevada resposta terapêutica, alguns pontos devem ser analisados. O genótipo 3, que consiste no segundo mais frequente no Brasil (após o genótipo 1), aparentou ser o mais difícil de tratar. Porém, naquele momento quando o estudo foi conduzido, apenas duas opções terapêuticas estavam disponíveis para uso neste genótipo: SOF + DAC e SOF + IFN + RBV. Outros estudos observacionais também demonstraram menores taxas de RVS para este genótipo [79,82–84]. Atualmente, alguns protocolos clínicos, incluindo o brasileiro (versão 2019), recomendam o uso de outros DAAs para esta população, como SOF + VEL ou ELB + GRA. Além disso, é importante destacar que muitos pacientes receberam SOF + DAC por um período curto de tempo (12 semanas), o que pode ter influenciado as taxas de RVS nessa população. A extensão do tratamento SOF + DAC para 24 semanas foi aprovado em 2017 para pacientes com cirrose. Isto, juntamente com o uso de outras drogas, pode aumentar as chances de cura desses pacientes com genótipo 3.

O genótipo 1 do VHC, que é o mais prevalente do Brasil, foi durante muitos anos o genótipo mais difícil de ser tratado [85,86]. A segunda geração dos DAAs é efetiva para o tratamento de pacientes infectados com o genótipo 1, demonstrando taxas de sucesso terapêutico próxima a 90%. Neste estudo, os pacientes tratados com SOF + DAC e com genótipo 1 apresentaram taxas mais altas de RVS do que os pacientes com genótipo 3.

Poucas diferenças estatisticamente significativas foram observadas entre os fatores relacionados com o alcance de RVS. Porém, pacientes que atingiram a RVR tiveram maiores chances de também obterem a RVS. Outros estudos que realizaram

análises similares a esta pesquisa apresentada identificaram que a função hepática e a contagem de plaquetas foram fatores associados com o alcance de RVS [87–89].

O estágio da doença (grau de fibrose e presença/ausência de cirrose) é também reconhecido como influenciador de alcance da RVS. A análise aqui conduzida não demonstrou esta correlação, provavelmente por um número considerado de dados perdidos para essa variável e pela diferença no número de pacientes em cada grupo de tratamento. Ainda assim, pacientes com fibrose severa devem ser sempre cuidadosamente monitorados. Um estudo prévio também sugeriu que fibrose hepática e coinfeção com HIV podem influenciar o desfecho do tratamento [90].

Algumas limitações ocorreram neste estudo, as quais devem ser observadas. A generalização dos resultados deve ser feita com cautela para outras regiões do Brasil e outros países, devido às variações regionais. Além disso, a ausência de alguns dados, como o estágio de fibrose, pode ter comprometido algumas análises estatísticas realizadas.

3.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados descritos neste estudo observacional confirmam que a segunda geração de DAAs é efetiva para o tratamento de pacientes com hepatite C crônica no estado do Paraná (Brasil), especialmente para aqueles com o genótipo 1. O genótipo 3 aparentou ser o mais difícil de tratar; porém, ainda assim, as taxas de RVS obtidas por esses medicamentos foram bem mais elevadas do que os tratamentos demonstrados anteriormente.

**CAPÍTULO 4: ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE DE TERAPIAS LIVRES DE
INTERFERON PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM GENÓTIPO 1 DO
VÍRUS DA HEPATITE C NO BRASIL**

4.1 INTRODUÇÃO

A hepatite C é uma doença viral que atinge mais de 71 milhões de pessoas e que leva à ocorrência de mais de 400 mil mortes por ano no mundo, especialmente devido a progressão da doença durante a fase crônica para os estágios avançados (p. ex. cirrose hepática e hepatocarcinoma) [91]. No Brasil, é estimado que 700 mil pacientes estejam infectados com o VHC, o que representa, aproximadamente, 1% da população [92].

Na última década, o manejo da hepatite C sofreu diversas alterações. Uma segunda geração de DAAs foi desenvolvida para promover tratamentos mais eficazes, toleráveis e seguros, os quais podem ser utilizados em combinação com outros DAAs de segunda geração, objetivando alcançar uma melhor resposta ao tratamento. Nesse sentido, o uso da primeira geração de DAAs (telaprevir ou boceprevir) em associação com IFN, utilizado por muitos anos como o tratamento “padrão-ouro”, foi substituído pelo uso desses novos DAAs [51,55,76,93].

Em 2017, o Brasil iniciou uma programação para alcançar os objetivos propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para reduzir, significativamente, o número de casos e mortes causados pelo VHC. Isso incluiu a ampliação do tratamento para todos os pacientes com hepatite C crônica, independentemente do estágio de fibrose e do uso prévio de outras opções de tratamento, além da incorporação de outras drogas novas. Os primeiros DAAs de segunda geração disponibilizados em 2015 pelo sistema público de saúde brasileiro, o SUS, foram SOF, DAC e SMV. Recentemente, outras drogas foram aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e atualmente são ofertadas pelos SUS, incluindo aquelas para pacientes com genótipo 1: LED, GLE, PIB, ELB, GRA e VEL [92].

Apesar destes tratamentos estarem associados às altas taxas de sucesso terapêutico, eles são acompanhados de elevados custos financeiros. Nesse sentido, considerando o número de pacientes com VHC no Brasil, as variadas opções terapêuticas atualmente disponíveis e o preço elevado para tratar a doença, uma análise de custo-efetividade é fundamental para identificar as estratégias que resultam em maiores benefícios a um menor custo [94].

4.2 OBJETIVO

Realizar uma análise de custo-utilidade comparando as terapias livres de IFN para o tratamento do genótipo 1 da hepatite C em estágios iniciais, sob uma perspectiva do sistema de saúde pública do Brasil, o SUS.

4.3 MÉTODOS

4.3.1 Estrutura do modelo

O estudo foi conduzido (em 2019) de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Avaliação Econômica [94]. O *software TreeAge Pro® 2016* (*TreeAge® Software, Inc., Williamstown, MA*) foi utilizado para a construção do modelo de *Markov* para simular o contexto da hepatite C crônica através de uma coorte de pacientes com genótipo 1, F0-F2 (não cirróticos) e tratados com os medicamentos recomendados pelo protocolo brasileiro e disponíveis no SUS. Os medicamentos utilizados para o tratamento, as recomendações e as posologias foram obtidas do protocolo brasileiro [92] e estão apresentados na TABELA 7. Os tratamentos não foram combinados com RBV.

TABELA 7 – ALTERNATIVAS E PARÂMETROS DO MODELO

Tratamento	Duração	RVS (IC 95%)	Distribuição	Referência
Sofosbuvir + daclatasvir	12 semanas	98% (96–98%)	Beta	[95]
Elbasvir + grazoprevir	12 ou 16 semanas*	97% (96–98%)	Beta	[95]
Sofosbuvir + ledipasvir	8 ou 12 semanas**	98% (98–99%)	Beta	[95]
Glecaprevir + pibrentasvir	8 semanas	98% (96–100%)	Beta	[95]
Sofosbuvir + velpatasvir	12 semanas	96% (95–98%)	Beta	[95]

NOTAS: *16 semanas para o genótipo 1a e 12 semanas para o genótipo 1b; **8 semanas para os pacientes não tratados anteriormente e 12 semanas para os pacientes previamente tratados.

LEGENDA: IC, intervalo de confiança; RVS, resposta virológica sustentada.

A perspectiva adotada para a análise foi a do SUS. A idade inicial da coorte foi de 50 anos, baseado na idade estimada ao diagnóstico [96]. Os pacientes foram acompanhados até a morte ou até completarem 79 anos. O esquema do modelo está apresentado na FIGURA 11, o qual foi construído com base em outros estudos econômicos publicados anteriormente [97–102]. A duração de cada ciclo foi de 1 ano e as correções de meio ciclo foram aplicadas em cada ciclo. Além disso, utilizou-se uma taxa de desconto de 5%.

TABELA 8 – PROBABILIDADES DE ESTADO DE TRANSIÇÃO

Probabilidades	Valores (DP)	Distribuição	Referência
F0–F2 → F3	0,03 (0,04)	Beta	[103]
F3 → F4 (cirrose compensada)	0,1 (0,07)	Beta	[103]
F4 (cirrose compensada) → F4 (cirrose descompensada)	0,03 (0,01)	Beta	[103]
F4 (cirrose compensada) → hepatocarcinoma	0,05 (0,01)	Beta	[103]
F4 (cirrose descompensada) → hepatocarcinoma, após RVS	0,01 (0,0075)	Beta	[103]
F4 (cirrose descompensada) → hepatocarcinoma	0,1 (0,01)	Beta	[103]
F4 (cirrose descompensada) → transplante hepático	0,11 (0,01)	Beta	[103]
F4 (cirrose descompensada) → morte	0,09 (0,01)	Beta	[103]
Hepatocarcinoma → transplante hepático	0,2 (0,01)	Beta	[103]
Hepatocarcinoma → morte	0,43 (0,01)	Beta	[103]
Transplante hepático → morte (primeiro ano)	0,15 (0,01)	Beta	[103]
Transplante hepático → morte (segundo e demais anos)	0,057 (0,01)	Beta	[103]

LEGENDA: DP, desvio padrão; RVS, resposta virológica sustentada.

Os desfechos de eficácia foram expressos em termos de QALY, enquanto os dados de utilidade foram retirados a partir de estudos internacionais. Cada estado de saúde no modelo foi associado com um valor de utilidade que representa a qualidade de vida do paciente. Estes dados estão apresentados na TABELA 9.

Apenas custos diretos foram considerados, referente às drogas, ao transplante hepático, ao câncer hepático e aos custos pré- e pós-tratamento. Os valores e a fonte dos custos utilizados no modelo estão apresentados na TABELA 9. Em relação ao custo dos medicamentos, inicialmente planejou-se a utilização de custos reais, como por exemplo por meio de fontes como o Banco de Preços em Saúde (BPS). Entretanto, alguns dos medicamentos haviam sido recentemente aprovados para o uso no SUS, de forma que estes custos ainda não estavam disponíveis nessas fontes. Por este motivo, foi decidido a utilização de custos tabelados.

TABELA 9 – VALORES DE UTILIDADE E CUSTOS

<i>Custos (R\$)</i>			
Variável	Valores	Distribuição	Referência
Pré-tratamento	440,78	Gama	[104]

Exames anuais F0-F2 e F3	41,60	Gama	[104]
Exames anuais F4	249,97	Gama	[104]
F3 pós-tratamento	96,8	Gama	[104]
F4 pós-tratamento	239,1	Gama	[104]
Cirrose descompensada	1440,0	Gama	[98,105]
Hepatocarcinoma	9195,0	Gama	[104]
Transplante hepático	70000	Gama	[104–106]
Sofosbuvir + daclatasvir	170868,3	Gama	[107]
Elbasvir + grazoprevir	1237663	Gama	[107]
Sofosbuvir + ledipasvir	103192,9	Gama	[107]
Glecaprevir + pibrentasvir	59268,5	Gama	[107]
Sofosbuvir + velpatasvir, 12 semanas	59268,5	Gama	[107]
Retratamento	103272,9	Gama	Especialista
Sofosbuvir/velpatasvir, 24 semanas*	1185371	Gama	[107]
<i>Utilidades</i>			
Variável	Valores (desvio padrão)	Distribuição	Referência
F0–F2	0,85 (0,01)	Beta	[108]
F3	0,79 (0,01)	Beta	[108]
F4 (cirrose compensada)	0,76 (0,02)	Beta	[108]
F4 (cirrose descompensada)	0,69 (0,06)	Beta	[108]
Hepatocarcinoma	0,67 (0,03)	Beta	[108]
Transplante hepático (primeiro ano)	0,50 (0,07)	Beta	[108]
Transplante hepático (segundo e demais anos)	0,77 (0,05)	Beta	[108]
F0–F2 após RVS	0,92 (0,01)	Beta	[108]
F3 após RVS	0,86 (0,01)	Beta	[108]
F4 após RVS	0,83 (0,01)	Beta	[108]
Morte	0	–	–

NOTA: *O custo considerado para o retratamento foi o custo médio de todos os tratamentos (RVS de 97% apenas para os pacientes que não alcançaram RVS).

LEGENDA: RVS, resposta virológica sustentada.

4.3.3 Análise de custo-efetividade

O modelo gerou custos e QALY após o seu encerramento (*lifetime*) por paciente para cada uma das alternativas em comparação. A relação de custo-efetividade incremental (ICER) (do inglês, *Incremental Cost Effectiveness Ratio*) foi calculado pela diferença de custos dividido pela diferença de QALY para as alternativas não dominadas. No Brasil, não há um limiar de custo-efetividade definido, e por essa razão adotou-se valores de 1 e 3 do produto interno bruto per capita por QALY (equivalente a aproximadamente 30 e 90 mil reais) [92,109].

4.3.4 Análise de sensibilidade probabilística

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (do inglês, *probabilistic sensitivity analysis*) para testar a robustez do modelo. Distribuições de probabilidades foram aplicadas para cada parâmetro e múltiplos valores foram aplicados a partir delas. Nessas análises, distribuições beta e gama foram escolhidas para cada parâmetro e análises de Monte Carlo foram conduzidas em um total de 5.000 iterações. Os resultados da simulação foram apresentados em gráficos de dispersão. Adicionalmente, o gráfico de aceitabilidade de custo-efetividade apresentou a probabilidade de cada estratégia ser a mais custo-efetiva nos limites definidos (ou seja, 30 e 90 mil reais).

4.3.5 Análises de cenários

Geralmente, o governo brasileiro realiza as compras dos medicamentos em larga escala e de forma centralizada. Desta forma, é provável que ele consiga um desconto sobre o preço dos produtos. Neste sentido, também foram conduzidas as análises de cenários aplicando diferentes descontos no preço dos medicamentos (10%, 20%, 30%, 40% e 50% de desconto).

Um outro cenário foi realizado considerando os esquemas de menor tempo de duração dos tratamentos: SOF + LED (8 semanas) e ELB + GRA (12 semanas). As demais alternativas não tiveram alterações.

4.3.6 Suposições do modelo

Diversas suposições foram consideradas no modelo, conforme apresentado a seguir:

- a) A coorte iniciou o modelo com 50 anos de idade e estágio de fibrose F0-F2;
- b) 50% da coorte tinha genótipo 1a e 50% tinha genótipo 1b [110] (ou seja, na análise foi considerado o custo médio);
- c) 50% da coorte não havia sido tratada anteriormente e 50% eram pacientes previamente tratados [110] (isto é, com IFN, RBV ou DAAs de primeira geração);
- d) no caso de falha ao tratamento no primeiro estado de saúde (F0-F2), os pacientes poderiam prosseguir para os estados seguintes e serem tratados com outras opções de DAAs;

e) no caso de falha ao tratamento, o novo tratamento ocorria 1 ano após o anterior (ou seja, no ciclo seguinte);

f) conforme mencionado anteriormente, os pacientes não foram tratados em combinação com RBV;

g) custos de EAs não foram considerados na análise, haja vista que a maioria não era grave e geralmente estes são causados pela RBV [57];

h) descontinuações ao tratamento não foram considerados devido às baixas taxas [57].

4.4 RESULTADOS

4.4.1 Resultados do caso-base

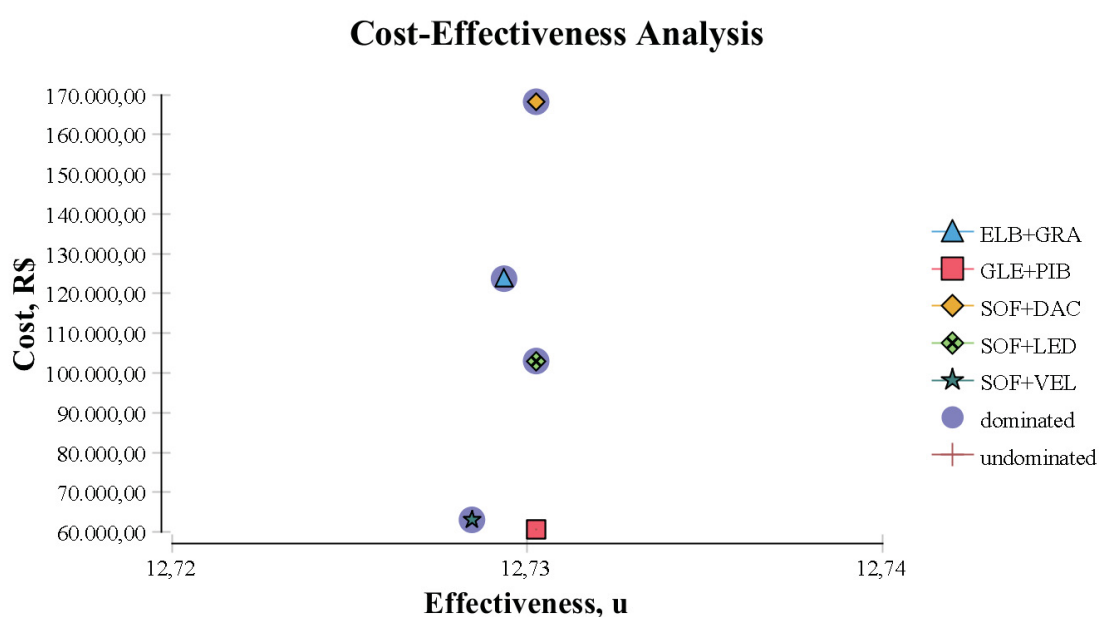
Como as taxas de RVS eram similares entre as alternativas, os resultados de efetividade no modelo (QALY) também foram semelhantes, conforme esperado. O tratamento GLE + PIB teve os menores custos, seguido por SOF + VEL. Por outro lado, SOF + DAC teve os maiores custos. Nos resultados do caso-base, GLE + PIB dominou todos os demais tratamentos. Este tratamento foi associado com menores custos e QALY semelhante, seguido por SOF + VEL. Os resultados em termos de custos e QALY estão apresentados na TABELA 10 e FIGURA 12.

TABELA 10 – RESULTADOS DO CASO-BASE

Estratégia	Custo (reais)	QALY
GLE+PIB	60.679	12.73
SOF+VEL	63.068	12.73
SOF+LED	10.3008	12.73
ELB+GRA	123.716	12.73
SOF+DAC	168.226	12.73

Legenda: DAC, daclatasvir; ELB, elbasvir; GLE, glecaprevir; GRA, grazoprevir; LED, ledipasvir; PIB, pibrentasvir; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir.

FIGURA 12 - GRÁFICO DE CUSTO-EFETIVIDADE DO CASO-BASE.



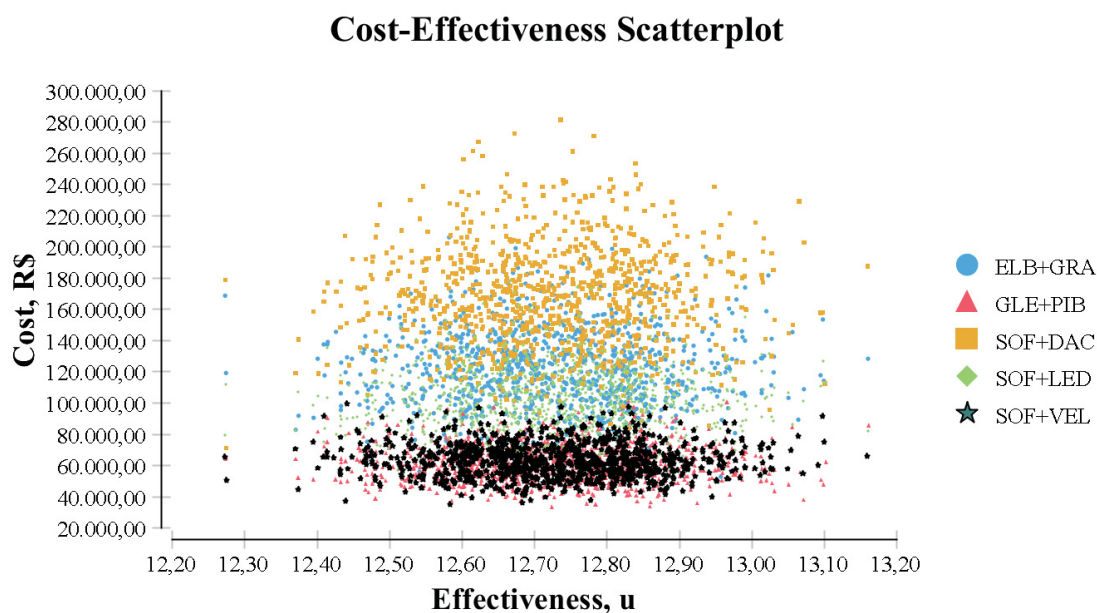
LEGENDA: *costs*, custos; *cost-effectiveness analysis*, análise de custo-efetividade; *dominated*, dominada; DAC, daclatasvir; *effectiveness*, efetividade; ELB, elbasvir; GLE,

glecaprevir; GRA, grazoprevir; LED, ledipasvir; PIB, pibrentasvir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; *undominated*, não dominada.

4.4.2 Resultados da análise de sensibilidade probabilística

Apesar de SOF + VEL ter sido dominado por GLE + PIB no caso-base, o gráfico de dispersão demonstra uma sobreposição das alternativas na maioria das iterações (FIGURA 13).

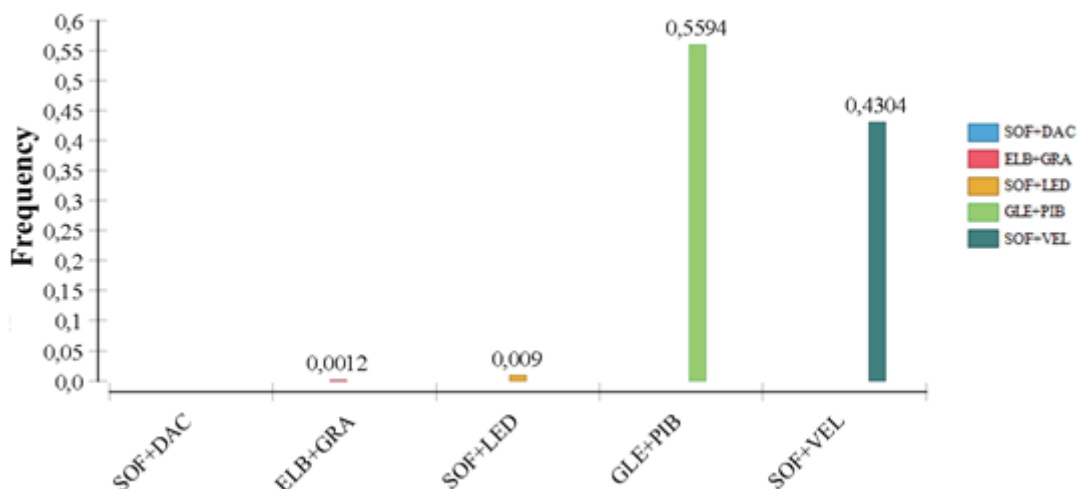
FIGURA 13 - GRÁFICO DE DISPERSÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE.



LEGENDA: *costs*, custos; *cost-effectiveness analysis*, análise de custo-efetividade; DAC, daclatasvir; *effectiveness*, efetividade; ELB, elbasvir; GLE, glecaprevir; GRA, grazoprevir; LED, ledipasvir; PIB, pibrentasvir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir.

Este resultado também é confirmado no gráfico de aceitabilidade de custo-efetividade em 90 mil reais (FIGURA 14), onde ambas as alternativas apresentaram maiores e aproximadas probabilidades (proporção do número de iterações) de serem as mais custo-efetivas (56% das iterações para GLE + PIB, 43% para SOF + VEL e 1% para todas as demais). Os resultados utilizando um limiar de 30 mil reais foram similares ao anterior.

FIGURA 14 - GRÁFICO DE ACEITABILIDADE EM R\$ 90,000



LEGENDA: DAC, daclatasvir; ELB, elbasvir; *frequency*, frequência; GLE, glecaprevir; GRA, grazoprevir; LED, ledipasvir; PIB, pibrentasvir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir.

4.4.3 Resultados das análises de cenários

Em todos os cenários aos quais foram aplicados descontos nos custos dos medicamentos (isto é, de 10% a 50%), GLE + PIB ainda tiveram as maiores probabilidades de serem a alternativa mais custo-efetiva nos limiares de 30 e 90 mil reais (54-57%), seguido de SOF + VEL (41-44%) e SOF + LED (aproximadamente, 1%). Maiores detalhes estão apresentados no APÊNDICE 9.

Além disso, os resultados do cenário considerando os esquemas terapêuticos de menor duração para SOF + LED (8 semanas) e ELB + GRA (12 semanas) foram similares aos anteriores. Maiores detalhes estão disponíveis no APÊNDICE 10.

4.5 DISCUSSÃO

A segunda geração de DAAs se tornou o “padrão-ouro” de tratamento da hepatite C, o que levou à descontinuação de outros tratamentos previamente utilizados (p. ex. DAAs de primeira geração, terapias baseadas no uso de IFN) devido ao seu perfil de efetividade e segurança. Além disso, sabe-se que tais drogas estão associadas a um alto custo, fazendo com que as análises econômicas em saúde sejam necessárias.

Devido às altas taxas de eficácia dos novos DAAs, a maioria dos pacientes alcançou a RVS e foi curado no primeiro ciclo da análise (> 95%) em todos os braços de tratamento do modelo. Os demais pacientes receberam uma outra opção terapêutica, alcançando a RVS no segundo ciclo. Apenas uma pequena parcela da coorte (< 0,1%) necessitou de um terceiro tratamento no ciclo 3 e, posteriormente, foram curados. Nesse sentido, dentro dos três primeiros ciclos os pacientes foram curados, somados aos estágios iniciais da doença (equivalente a 100%), e não progrediram para o estágio de cirrose, transplante hepático ou câncer hepático.

Na análise aqui apresentada, SOF + DAC teve os piores resultados dentre todos os tratamentos disponíveis para o genótipo 1. Como esses tratamentos possuem eficácia semelhante, o custo das drogas é o parâmetro de maior impacto da análise e, desta forma, essa combinação não é uma opção custo-efetiva. Além disso, esta combinação não é mais recomendada em outros protocolos internacionais para pacientes não cirróticos [19,32]. Adicionalmente, um estudo prévio conduzido no Brasil demonstrou que SOF + DAC pode favorecer a ocorrência de mutação em *baseline resistance associated substitutions* (RAS) [111].

Por outro lado, novas combinações de tratamento (p. ex. SOF + VEL, GLE + PIB) tiveram menores custos, sendo assim custo-efetivas em todos os cenários analisados. Na análise probabilística, a avaliação de todas as iterações demonstrou que ambos os tratamentos tiveram resultados próximos. Portanto, são tratamentos promissores. Outros estudos também destacam a economia de ambos os tratamentos em cenários similares e diferentes do nosso caso-base [112–115]. As duas terapias ainda tiveram respostas clínicas expressivas, sendo ótimas escolhas na terapêutica da doença.

No decorrer da condução desse estudo no ano de 2019, o governo brasileiro publicou uma nota informativa a respeito das drogas disponíveis para o tratamento da

hepatite C no SUS, a partir de uma análise de custo-minimização. Diferentemente dos nossos resultados, este documento recomendou apenas a utilização de SOF + LED para genótipo 1, não tratados anteriormente e sem problemas renais ou cirrose. Para pacientes previamente tratados, o documento também recomendou SOF + LED para a maioria das situações. Este documento recomendou GLE + PIB especialmente para pacientes com *clearance* de creatinina < 30 mL/minuto. O documento não apresentou maiores detalhes de outros custos ou dados utilizados na análise de custo-minimização. Consequentemente, outras considerações a respeito dele não foram possíveis de serem feitas [116].

Mais recentemente, em dezembro de 2020, o Ministério da Saúde divulgou uma nota informativa que abordou a mudança temporária das diretrizes terapêuticas para hepatite C em decorrência da suspensão da coleta das amostras para os exames de genotipagem do VHC. Com o objetivo de minimizar os impactos da falta de exames de genotipagem, a nota orientou os seguintes tratamentos para pacientes não tratados anteriormente com DAAs: 1) pacientes sem cirrose: GLE+PIB (8 semanas) ou SOF + VEL (12 semanas); 2) pacientes com cirrose Child-A: SOF+VEL (12 semanas); e 3) pacientes com cirrose Child-B ou C: SOF+VEL+RBV (12 semanas) ou SOF+VEL (24 semanas) [117].

A adoção de opções mais custo-efetivas é importante para garantir que um número maior de pacientes tenha acesso aos tratamentos mais efetivos, além de permitir a alocação de recursos para outros programas de saúde. Ademais, este é um passo importante para que seja atingido o plano de erradicação da hepatite C até 2030, o qual foi apresentado pela OMS [118].

Este estudo apresentou algumas limitações, as quais devem ser levadas em consideração. Primeiro, algumas das drogas apresentadas foram recentemente aprovadas pelo SUS e, consequentemente, dados de custos reais praticados não estavam disponíveis. Esta foi a razão para a utilização de custos tabelados. Segundo, alguns custos e parâmetros não foram considerados (p. ex. EAs), bem como outras hipóteses assumidas (procedimento comum em análises econômicas).

4.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente análise de custo-utilidade demonstrou que GLE + PIB foi a terapia mais custo-efetiva para o tratamento da hepatite C crônica, seguido de SOF + VEL. Por outro lado, SOF + DAC foi considerada a opção terapêutica menos custo-efetiva e a sua utilização na prática clínica deve ser empregada cuidadosamente.

5 REFERÊNCIAS

- [1] Fonseca JCF da. Histórico das hepatites virais. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010;43:322–30.
- [2] Acharya SK. This is hepatitis: know it, confront it. *Indian J Med Res* 2013;138:8–10.
- [3] Millman AJ, Nelson NP, Vellozzi C. Hepatitis C: Review of the Epidemiology, Clinical Care, and Continued Challenges in the Direct Acting Antiviral Era. *Curr Epidemiol Reports* 2017;4:174–85. <https://doi.org/10.1007/s40471-017-0108-x>.
- [4] Puchades Renau L, Berenguer M. Introduction to hepatitis C virus infection: Overview and history of hepatitis C virus therapies. *Hemodial Int* 2018;22 Suppl 1:S8–21. <https://doi.org/10.1111/hdi.12647>.
- [5] Moosavy SH, Davoodian P, Nazarnezhad MA, Nejatizadeh A, Eftekhari E, Mahboobi H. Epidemiology, transmission, diagnosis, and outcome of Hepatitis C virus infection. *Electron Physician* 2017;9:5646–56. <https://doi.org/10.19082/5646>.
- [6] Manns MP, Buti M, Gane E, Pawlotsky J-M, Razavi H, Terrault N, et al. Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Prim* 2017;3:17006. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.6>.
- [7] Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World J Hepatol* 2018;10:186–212. <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i2.186>.
- [8] Freedman H, Logan MR, Law JLM, Houghton M. Structure and Function of the Hepatitis C Virus Envelope Glycoproteins E1 and E2: Antiviral and Vaccine Targets. *ACS Infect Dis* 2016;2:749–62. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.6b00110>.
- [9] Dubuisson J. Hepatitis C virus proteins. *World J Gastroenterol* 2007;13:2406–15. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i17.2406>.
- [10] Moradpour D, Penin F. Hepatitis C virus proteins: from structure to function. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;369:113–42. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27340-7_5.
- [11] Keyvani H, Fazlalipour M, Monavari SHR, Mollaie HR. Hepatitis C virus--proteins, diagnosis, treatment and new approaches for vaccine development. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:5931–49.
- [12] Brasil. Ministério da Saúde. Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais. 2018. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.2023>.
- [13] Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg A-S, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:161–76. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30181-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30181-9).

- [14] Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJD, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2005;38:41–9. <https://doi.org/S0100-879X2005000100007>.
- [15] World Health Organization (WHO). Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: World Health Organization; 2018.
- [16] Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde, 2019
- [17] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico: Hepatites virais. Vol 50, nº 17. 2019
- [18] BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. 2019.
- [19] AASLD-IDSA. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis* 2018;67:1477–92. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy585>.
- [20] EASL. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015;63:199–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.025>.
- [21] World Health Organization (WHO). Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. 2016.
- [22] Poordad F, Dieterich D. Treating hepatitis C: current standard of care and emerging direct-acting antiviral agents. *J Viral Hepat* 2012;19:449–64. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2012.01617.x>.
- [23] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958–65.
- [24] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–82. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020047>.
- [25] Ward RP, Kugelmas M. Using pegylated interferon and ribavirin to treat patients with chronic hepatitis C. *Am Fam Physician* 2005;72:655–62.
- [26] Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* (London, England) 2010;376:705–16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60934-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60934-8).
- [27] Aghemo A, Colombo M. A 13-day, interferon-free regimen for chronic hepatitis C genotype 1 patients: Between fear and hope. *Gastroenterology*

- 2011;141:396–9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.05.013>.
- [28] Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012912>.
 - [29] Bae A, Sun S-C, Qi X, Chen X, Ku K, Worth A, et al. Susceptibility of treatment-naïve hepatitis C virus (HCV) clinical isolates to HCV protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:5288–97. <https://doi.org/10.1128/AAC.00777-10>.
 - [30] Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology* 2013;58:1918–29. <https://doi.org/10.1002/hep.26641>.
 - [31] Zeuzem S, Hézode C, Bronowicki J-P, Loustaud-Ratti V, Gea F, Buti M, et al. Daclatasvir plus simeprevir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *J Hepatol* 2016;64:292–300. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.09.024>.
 - [32] EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69:461–511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
 - [33] Ferraz OLM, Vieira FS. Direito à saúde, recursos escassos e equidade: os riscos da interpretação judicial dominante. *Dados* 2009;52:223–51.
 - [34] Elias, Flávia Tavares Silva. (2013). A importância da Avaliação de Tecnologias para o Sistema Único de Saúde. BIS. Boletim do Instituto de Saúde (Impresso), 14(2), 143-150
 - [35] Pollock A, Berge E. How to do a systematic review. *Int J Stroke* 2018;13:138–56. <https://doi.org/10.1177/1747493017743796>.
 - [36] Ahn E, Kang H. Introduction to systematic review and meta-analysis. *Korean J Anesthesiol* 2018;71:103–12. <https://doi.org/10.4097/kjae.2018.71.2.103>.
 - [37] Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. Cochrane ; 2011.
 - [38] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *Bmj* 2009;339. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>.
 - [39] Sterne JAC, Hernán MA, McAleenan A, Reeves BC, Higgins JPT. Chapter 25: Assessing risk of bias in a non-randomized study. Disponível em:<<http://www.training.cochrane.org/handbook>>.
 - [40] Haidich AB. Meta-analysis in medical research. *Hippokratia* 2010;14:29–37.
 - [41] Lee YH. An overview of meta-analysis for clinicians. *Korean J Intern Med*

- 2018;33:277–83. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.195>.
- [42] Crowther M, Lim W, Crowther MA. Systematic review and meta-analysis methodology. *Blood* 2010;116:3140–6. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-280883>.
 - [43] Bashir Y, Conlon KC. Step by step guide to do a systematic review and meta-analysis for medical professionals. *Ir J Med Sci* 2018;187:447–52. <https://doi.org/10.1007/s11845-017-1663-3>.
 - [44] Walsh K. Economic analysis in medical education: definition of essential terms. *Med Teach* 2014;36:890–3. <https://doi.org/10.3109/0142159X.2014.917161>.
 - [45] Brown MM, Brown GC. How to interpret a healthcare economic analysis. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:191–4.
 - [46] Kyeremanteng K, Wan C, D'Egidio G, Neilipovitz D. Approach to economic analysis in critical care. *J Crit Care* 2016;36:92–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.07.004>.
 - [47] Angevine PD, Berven S. Health economic studies: an introduction to cost-benefit, cost-effectiveness, and cost-utility analyses. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014;39:S9-15. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000000576>.
 - [48] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132p
 - [49] Secoli SR, Nita ME, Ono-Nita SK, Nobre M. Avaliação de tecnologia em saúde: II. A análise de custo-efetividade. *Arq Gastroenterol* 2010;47:329–33.
 - [50] World Health Organization (WHO). Hepatitis C Fact Sheet No 164. WHO Web site. <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>> 2017.
 - [51] EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245–64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.02.023>.
 - [52] Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B, Jia J, Ogurtsov P, Peck-Radosavljevic M, et al. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:212–23. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.21>.
 - [53] AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. . <http://WwwHcvguidelinesOrg> 2016;Date acces.
 - [54] Ahmed H, Abushouk AI, Menshawy A, Mohamed A, Negida A, Loutfy SA, et al. Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir with or without Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2017;37:1009–23. <https://doi.org/10.1007/s40261-017-0565-5>.

- [55] Ferreira VL, Tonin FS, Assis Jarek NA, Ramires Y, Pontarolo R. Efficacy of Interferon-Free Therapies for Chronic Hepatitis C: A Systematic Review of All Randomized Clinical Trials. *Clin Drug Investig* 2017;37:635–46. <https://doi.org/10.1007/s40261-017-0521-4>.
- [56] Ferreira VL, Assis Jarek NA, Tonin FS, Borba HH, Wiens A, Muzzillo DA, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1: A pairwise meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:749–55. <https://doi.org/10.1111/jgh.13620>.
- [57] Ferreira VL, Assis Jarek NA, Tonin FS, Borba HHL, Wiens A, Pontarolo R. Safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: a network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2016;41:478–85. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12426>.
- [58] Mariani AW, Pego-Fernandes PM. Observational studies: why are they so important? *Sao Paulo Med J* 2014;132:1–2.
- [59] Ligthelm RJ, Borzì V, Gumprecht J, Kawamori R, Wenying Y, Valensi P. Importance of Observational Studies in Clinical Practice. *Clin Ther* 2007;29:1284–92. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.07.004>.
- [60] O’Neil M, Berkman N, Hartling L, Chang S, Anderson J, Motu’apuaka M, et al. Observational evidence and strength of evidence domains: case examples. *Syst Rev* 2014;3:35. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-35>.
- [61] Schünemann HJ, Tugwell P, Reeves BC, Akl EA, Santesso N, Spencer FA, et al. Non-randomized studies as a source of complementary, sequential or replacement evidence for randomized controlled trials in systematic reviews on the effects of interventions. *Res Synth Methods* 2013;4:49–62. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1078>.
- [62] Barnish MS, Turner S. The value of pragmatic and observational studies in health care and public health. *Pragmat Obs Res* 2017;8:49–55. <https://doi.org/10.2147/por.s137701>.
- [63] DiPietro NA. Methods in epidemiology: observational study designs. *Pharmacotherapy* 2010;30:973–84. <https://doi.org/10.1592/phco.30.10.973>.
- [64] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *Jama* 2000;283:2008–12.
- [65] Turner RM, Bird SM, Higgins JP. The impact of study size on meta-analyses: examination of underpowered studies in Cochrane reviews. *PLoS One* 2013;8:e59202. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059202>.
- [66] Wells GA, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses 2013.

- [67] Gomaa A, Allam N, Elsharkway A, El Kassas M, Waked I. Hepatitis C infection in Egypt: prevalence, impact and management strategies. *Hepat Med* 2017;9:17–25. <https://doi.org/10.2147/HMER.S113681>.
- [68] Curry MP, O’Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512614>.
- [69] Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2599–607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512610>.
- [70] Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2608–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512612>.
- [71] Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med* 2017;377:1448–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704053>.
- [72] Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009;29 Suppl 1:74–81. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01934.x>.
- [73] Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:107–15. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03432.x>.
- [74] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções 2017.
- [75] EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 2011;55(2):245-64.
- [76] WHO. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection Geneva: World Health Organization Copyright (c) World Health Organization 2014.; 2014.
- [77] McPhee F, Hernandez D, Zhou N, Ueland J, Yu F, Vellucci V, et al. Pooled analysis of HCV genotype 1 resistance-associated substitutions in NS5A, NS3 and NS5B pre- and post-treatment with 12 weeks of daclatasvir, asunaprevir and beclabuvir. *Antivir Ther* 2017. <https://doi.org/10.3851/imp3177>.
- [78] Soriano V, Labarga P, Fernandez-Montero J V, de Mendoza C, Esposito I, Benitez-Gutierrez L, et al. Hepatitis C cure with antiviral therapy--benefits beyond the liver. *Antivir Ther* 2016;21:1–8. <https://doi.org/10.3851/imp2975>.
- [79] Cheinquer H, Sette Jr. H, Wolff FH, de Araujo A, Coelho-Borges S, Soares SRP, et al. Treatment of Chronic HCV Infection with the New Direct Acting Antivirals (DAA): First Report of a Real World Experience in Southern Brazil. *Ann Hepatol* 2017;16:727–33. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.2717>.

- [80] Medeiros T, Salviato CM, do Rosario NF, Saraiva GDN, Esberard EBC, Almeida JR, et al. Adverse effects of direct acting antiviral-based regimens in chronic hepatitis C patients: a Brazilian experience 2017;39:1304–11. <https://doi.org/10.1007/s11096-017-0552-1>.
- [81] Miotto N, Mendes LC, Zanaga LP, Goncales ESL, Lazarini MSK, Pedro MN, et al. Predictors of early discontinuation of interferon-free direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus and advanced liver fibrosis: results of a real-life cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:1149–54. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000000944>.
- [82] Foster GR, Irving WL, Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;64:1224–31. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.029>.
- [83] Young J, Weis N, Hofer H, Irving W, Weiland O, Giostra E, et al. The effectiveness of daclatasvir based therapy in European patients with chronic hepatitis C and advanced liver disease. *BMC Infect Dis* 2017;17:45. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2106-x>.
- [84] Ferreira VL, Leonart LP, Tonin FS, Borba HHL, Pontarolo R. Sustained Virological Response in Special Populations with Chronic Hepatitis C Using Interferon-Free Treatments: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Cohort Studies. *Clin Drug Investig* 2018;38:389–400. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0624-6>.
- [85] Camma C, Petta S, Enea M, Bruno R, Bronte F, Capursi V, et al. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2012;56:850–60. <https://doi.org/10.1002/hep.25734>.
- [86] Shahid I, WH ALm, Hafeez MH, Hassan S. Hepatitis C virus infection treatment: An era of game changer direct acting antivirals and novel treatment strategies. *Crit Rev Microbiol* 2016;42:535–47. <https://doi.org/10.3109/1040841x.2014.970123>.
- [87] El-Khayat HR, Fouad YM, Maher M, El-Amin H, Muhammed H. Efficacy and safety of sofosbuvir plus simeprevir therapy in Egyptian patients with chronic hepatitis C: a real-world experience. *Gut* 2016. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312012>.
- [88] Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *J Med Virol* 2016. <https://doi.org/10.1002/jmv.24663>.
- [89] Calleja JL, Crespo J, Rincon D, Ruiz-Antoran B, Fernandez I, Perello C, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.01.028>.

- [90] Arias A, Aguilera A, Soriano V, Benitez-Gutierrez L, Lledo G, Navarro D, et al. Rate and predictors of treatment failure to all-oral HCV regimens outside clinical trials. *Antivir Ther* 2017;22:307–12. <https://doi.org/10.3851/imp3061>.
- [91] World Health Organization (WHO). Hepatitis C - Key Facts. WHO Web site. 2019. <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>>
- [92] Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções / Ministério da Saúde – Brasília. 2019
- [93] EASL. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of hepatology*. 2015;63(1):199-236.
- [94] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132p
- [95] World Health Organization (WHO). Guidelines for the Care and Treatment of Persons Diagnosed with Chronic Hepatitis C Virus Infection [Internet]. Geneva, 2018 Jul. Web Annex 3.1, Adult hepatitis C virus treatment systematic review.
- [96] Beloqui JA. Alguns dados sobre a situação da Hepatite C no Brasil para ativistas de HIV/AIDS. 2017. Available in: http://www.giv.org.br/Arquivo/Folheto_GIV_HepatiteC_no_Brasil.pdf
- [97] Ruggeri M, Romano F, Basile M, Coretti S, Rolli FR, Drago C, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Early Treatment of Chronic HCV with Sofosbuvir/Velpatasvir in Italy. *Appl Health Econ Health Policy* 2018;16:711–22. <https://doi.org/10.1007/s40258-018-0410-x>.
- [98] Borba HHL, Rochau U, Wiens A, Sroczynski G, Siebert U, Ferreira VL, et al. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Triple Therapy with Telaprevir and Boceprevir for Chronic Hepatitis C: A Decision Analysis from the Brazilian Public Health System Perspective. *Value Heal Reg Issues* 2019;20:95–102. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vhri.2019.02.005>.
- [99] Saab S, Gonzalez YS, Huber C, Wang A, Juday T. Cost-effectiveness of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Dasabuvir+Ribavirin for US Post-Liver Transplant Recurrent Genotype 1 HCV. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2016;36:515–21. <https://doi.org/10.1111/liv.13033>.
- [100] Chen P, Ma A, Liu Q. Cost-Effectiveness of Elbasvir/Grazoprevir Versus Daclatasvir Plus Asunaprevir in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1b Infection in China. *Clin Drug Investig* 2018;38:1031–9. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0702-9>.
- [101] Corman S, Elbasha EH, Michalopoulos SN, Nwankwo C. Cost-Utility of Elbasvir/Grazoprevir in Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2017;20:1110–20. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.05.003>.

- [102] Chidi AP, Rogal S, Bryce CL, Fine MJ, Good CB, Myaskovsky L, et al. Cost-effectiveness of new antiviral regimens for treatment-naïve U.S. veterans with hepatitis C. *Hepatology* 2016;63:428–36. <https://doi.org/10.1002/hep.28327>.
- [103] Kondili LA, Romano F, Rolli FR, Ruggeri M, Rosato S, Brunetto MR, et al. Modeling cost-effectiveness and health gains of a “universal” versus “prioritized” hepatitis C virus treatment policy in a real-life cohort. *Hepatology* 2017;66:1814–25. <https://doi.org/10.1002/hep.29399>.
- [104] SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. 2020 . Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
- [105] Morais A, Magno LA, Gomide GPM. Impacto da hepatite C sobre o consumo de recursos e custos de pacientes com cirrose hepática no SUS TT - Impact of hepatitis C on resource use and costs of patients with liver cirrhosis in the Brazilian public healthcare system (SUS). *J bras econ saúde* 2015;7.
- [106] Magno LA, Morais AD. Direct Treatment Costs Of Cirrhosis In The Brazilian Public Health Care System: A 2008-2012 Retrospective Analysis. *Value Heal* 2014;17:A364. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.08.807>.
- [107] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Listas de preços de medicamentos - Preços fábrica e máximos de venda ao governo (PF 0%). 2019.
- [108] Hagan LM, Sulkowski MS, Schinazi RF. Cost analysis of sofosbuvir/ribavirin versus sofosbuvir/simeprevir for genotype 1 hepatitis C virus in interferon-ineligible/intolerant individuals. *Hepatology* 2014;60:37–45. <https://doi.org/10.1002/hep.27151>.
- [109] IBGE. Produto Interno Bruto - PIB.
- [110] Ferreira VL, Borba HHL, Wiens A, Pedroso MLA, Radunz VF de C, Ivantes CAP, et al. Effectiveness and tolerability of direct-acting antivirals for chronic hepatitis C patients in a Southern state of Brazil. *Braz J Infect Dis* 2018;22:186–92. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.04.003>.
- [111] Aguiar BF, Campos GRF, Rodrigues JPV, Marques NN, Molina BF, Bittar C, et al. Baseline resistance associated substitutions in HCV genotype 1 infected cohort treated with Simeprevir, Daclatasvir and Sofosbuvir in Brazil. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2019.07.015>.
- [112] Abutaleb A, Kottilil S, Wilson E. Glecaprevir/pibrentasvir expands reach while reducing cost and duration of hepatitis C virus therapy. *Hepatol Int* 2018;12:214–22. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9873-y>.
- [113] Margusino-Framiñán L, Castro-Iglesias A, Mena-de-Cea A, Cid-Silva P, Rodriguez-Orsio I, Pernas-Souto B, et al. Cost/Effectiveness Analysis of Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C Virus in Treatment-Naive Genotype 1 without Cirrhosis Patients in Spanish Population. *Value Heal* 2018;21:S85.

<https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.04.572>.

- [114] Azamar-Alonso A, Escobar Juárez Y, Diaz-Martinez JP, Soto Molina H. Cost-Effectiveness Analysis of Sofosbuvir/Velpatasvir in Genotype 1 Hepatitis C Infected Patients in Mexico. *Value Heal* 2018;21:S85. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.04.573>.
- [115] Chugh Y, Dhiman RK, Premkumar M, Prinja S, Singh Grover G, Bahuguna P. Real-world cost-effectiveness of pan-genotypic Sofosbuvir-Velpatasvir combination versus genotype dependent directly acting anti-viral drugs for treatment of hepatitis C patients in the universal coverage scheme of Punjab state in India. *PLoS One* 2019;14:e0221769–e0221769. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221769>.
- [116] Brasil. Ministério da Saúde. NOTA INFORMATIVA Nº 13/2019-COVIG/CGVP/.DIAHV/SVS/MS Atualizada em outubro de 2019. Available in: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-132019-covigcgvpdiahvsvsms>
- [117] Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. NOTA INFORMATIVA Nº 24/2020-CGAHV/.DCCI/SVS/MS.
- [118] World Health Organization. Global Health Sector Strategies on Viral Hepatitis 2016-2021.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – ESTRÁTEGIAS DE BUSCAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS

1. PubMed

#1 observational study [pt] OR observational study as topic [mh] OR case-control studies [mh] OR cohort studies [mh] OR cross-over studies [mh] OR epidemiologic studies [mh:noexp] OR cross-sectional studies [mh] OR evaluation studies as topic [mh] OR meta-analysis as topic [mh] OR practice guidelines as topic [mh] OR case control [tw] OR case controlled [tw] OR case controls [tw] OR cohort [tw] OR cohorts [tw] OR follow-up [tw] OR followup [tw] OR longitudinal [tw] OR matched-pair analysis [mh] OR observational studies [tw] OR observational study [tw] OR multicenter study [pt] OR “follow-up” [TIAB] OR “case control” [TIAB] OR “cohort” [TIAB] OR “case report” [TIAB]

#2 ("hepatitis C") OR "Hepatitis C"[MeSH Terms]

#3 ("interferon-free" [TIAB] OR "IFN-free" [TIAB] OR "interferon free" [TIAB] OR "PEG-free" [TIAB] OR "PEG-IFNα/RBV-free" [TIAB] OR "ABT-450" [TIAB] OR "paritaprevir" [TIAB] OR "paritaprevir/r" [TIAB] OR "ABT-267" [TIAB] OR "ombitasvir" [TIAB] OR "ABT-333" [TIAB] OR "dasabuvir" [TIAB] OR "exviera" [TIAB] OR "GS-5885" [TIAB] OR "ledipasvir" [TIAB] OR "GS-7977" [TIAB] OR "PSI 7977" [TIAB] OR "PSI7977" [TIAB] OR "PSI-7977" [TIAB] OR "sofosbuvir" [TIAB] OR "sovaldi" [TIAB] OR "TMC 435350" [TIAB] OR "TMC435350" [TIAB] OR "TMC-435350" [TIAB] OR "TMC 435" [TIAB] OR "TMC435" [TIAB] OR "TMC-435" [TIAB] OR "simeprevir" [TIAB] OR "olysio" [TIAB] OR "BMS-790052" [TIAB] OR "daclatasvir" [TIAB] OR "daklinza" [TIAB] OR "MK-5172" [TIAB] OR "grazoprevir" [TIAB] OR "MK-8742" [TIAB] OR "elbasvir" [TIAB] OR "BMS-650032" [TIAB] OR "asunaprevir" [TIAB] OR "sunvepra" [TIAB] OR "BMS-791325" [TIAB] OR "beclabuvir" [TIAB] OR "GS-5816" [TIAB] OR "BI 201335" [TIAB] OR "BI201335" [TIAB] OR "BI-201335" [TIAB] OR "faldaprevir" [TIAB] OR "BI 207127" [TIAB] OR "deleobuvir" [TIAB] OR “mericitabine” [TIAB] OR “RG 7128” [TIAB] OR “RG7128” [TIAB] OR “RG-7128” [TIAB] OR “R7128” [TIAB] OR “danoprevir” [TIAB] OR “ITMN 191” [TIAB] OR “ITMN191” [TIAB] OR “ITMN-191” [TIAB] OR “R 7227” [TIAB] OR “R7227 cpd” [TIAB] OR “R-7227” [TIAB] OR “RG 7227” [TIAB] OR “RG7227” [TIAB] OR “RG-7227” [TIAB] OR “alisorivir” [TIAB] OR “DEBIO-025” [TIAB] OR “UNIL025” [TIAB] OR “UNIL-025” [TIAB] OR “UNIL 025” [TIAB] OR “DEB025” [TIAB] OR “vedoprevir” [TIAB] OR “GS-945” [TIAB] OR “tegobuvir” [TIAB] OR “GS-9190” [TIAB] OR “olysio” [TIAB] OR “harvoni” [TIAB] OR “zepatier” [TIAB] OR “viekira pak” [TIAB] OR “MK-3682” [TIAB] OR “MK 3682” [TIAB] OR “MK3682” [TIAB] OR “MK-3682B” [TIAB] OR “MK3682B” [TIAB] OR “MK 3682B” [TIAB] OR “MK-8408” [TIAB] OR MK8408 [TIAB] OR “MK 8408” [TIAB] OR “ruzasvir” [TIAB] OR “MK-3682-012” [TIAB] OR “velpatasvir” [TIAB] OR “Epclusa” [TIAB] OR “GS-5816” [TIAB] OR “technivie” [TIAB] OR “glecaprevir” [TIAB] OR “ABT-493” [TIAB] OR “pibrentasvir” [TIAB] OR “ABT-530” [TIAB] OR “GS-9857” [TIAB] OR “GS 9857” [TIAB])

#4 #1 AND #2 AND #3

2. COCHRANE

#1 "observational study":pt or "case-control studies":pt or "cohort studies":pt or "cross-over studies":pt or "epidemiologic studies":pt or "cross-sectional studies":pt or "case control":ti,ab,kw or "case controlled":ti,ab,kw or "cohort":ti,ab,kw or "cohorts":ti,ab,kw or "follow-up":ti,ab,kw or "followup":ti,ab,kw or "longitudinal":ti,ab,kw or "observational studies":ti,ab,kw or "case control":ti,ab,kw or "case report":ti,ab,kw

#2 "hepatitis C":ti,ab,kw

#3 "interferon-free":ti,ab,kw or "ifn-free":ti,ab,kw or "interferon free":ti,ab,kw or "peg-free":ti,ab,kw or "peg-ifnα/rbv-free":ti,ab,kw or "abt-450":ti,ab,kw or "paritaprevir":ti,ab,kw or "paritaprevir/r":ti,ab,kw or "abt-267":ti,ab,kw or "ombitasvir":ti,ab,kw or "abt-333":ti,ab,kw or "dasabuvir":ti,ab,kw or "exviera":ti,ab,kw or "gs-5885":ti,ab,kw or "ledipasvir":ti,ab,kw or "gs-7977":ti,ab,kw or "psi 7977":ti,ab,kw or "psi7977":ti,ab,kw or "psi-7977":ti,ab,kw or "sofosbuvir":ti,ab,kw or "sovaldi":ti,ab,kw or "tmc 435350":ti,ab,kw or "tmc435350":ti,ab,kw or "tmc-435350":ti,ab,kw or "tmc 435":ti,ab,kw or "tmc435":ti,ab,kw or "tmc-435":ti,ab,kw or "simeprevir":ti,ab,kw or "olysio":ti,ab,kw or "bms-790052":ti,ab,kw or "daclatasvir":ti,ab,kw or "daklinza":ti,ab,kw or "mk-5172":ti,ab,kw or "grazoprevir":ti,ab,kw or "mk-8742":ti,ab,kw or "elbasvir":ti,ab,kw or "bms-650032":ti,ab,kw or "asunaprevir":ti,ab,kw or "sunvepra":ti,ab,kw or "bms-791325":ti,ab,kw or "beclabuvir":ti,ab,kw or "gs-5816":ti,ab,kw or "bi 201335":ti,ab,kw or "bi201335":ti,ab,kw or "bi-201335":ti,ab,kw or "faldaprevir":ti,ab,kw or "bi 207127":ti,ab,kw or "deleobuvir":ti,ab,kw or "mericitabine":ti,ab,kw or "RG 7128":ti,ab,kw or "RG7128":ti,ab,kw or "RG-7128":ti,ab,kw or "R7128":ti,ab,kw or "danoprevir":ti,ab,kw or "ITMN 191":ti,ab,kw or "ITMN191":ti,ab,kw or "ITMN-191":ti,ab,kw or "R 7227":ti,ab,kw or "R7227 cpd":ti,ab,kw or "R-7227":ti,ab,kw or "RG 7227":ti,ab,kw or "RG7227":ti,ab,kw or "RG-7227":ti,ab,kw or "alisporivir":ti,ab,kw or "DEBIO-025":ti,ab,kw or "UNIL025":ti,ab,kw or "UNIL-025":ti,ab,kw or "UNIL 025":ti,ab,kw or "deb025":ti,ab,kw or "rg7128":ti,ab,kw or "vedroprevir":ti,ab,kw or "GS-945":ti,ab,kw or "tegobuvir":ti,ab,kw or "GS-9190":ti,ab,kw or "olysio":ti,ab,kw or "harvoni":ti,ab,kw or "zepatier":ti,ab,kw or "viekira pak":ti,ab,kw or "MK-3682":ti,ab,kw or "MK 3682":ti,ab,kw or "MK3682":ti,ab,kw or "MK-3682B":ti,ab,kw or "MK3682B":ti,ab,kw or "MK 3682B":ti,ab,kw or "MK-8408":ti,ab,kw or "MK8408":ti,ab,kw or "MK 8408":ti,ab,kw or "ruzasvir":ti,ab,kw or "MK-3682-012":ti,ab,kw or "velpatasvir":ti,ab,kw or "Epclusa":ti,ab,kw or "GS-5816":ti,ab,kw or "technivie":ti,ab,kw or "glecaprevir":ti,ab,kw or "ABT-493":ti,ab,kw or "pibrentasvir":ti,ab,kw or "ABT-530":ti,ab,kw or "GS-9857":ti,ab,kw or "GS 9857":ti,ab,kw

#4 #1 AND #2 AND #3

3. Scopos

#1 TITLE-ABS-KEY ("observational study") OR TITLE-ABS-KEY ("case-control") OR TITLE-ABS-KEY ("cohort") OR TITLE-ABS-KEY ("cross-over") OR TITLE-ABS-KEY ("epidemiologic") OR TITLE-ABS-KEY ("cross-sectional") OR TITLE-ABS-KEY ("follow-up") OR TITLE-ABS-KEY ("followup") OR TITLE-ABS-KEY ("longitudinal") OR TITLE-ABS-KEY ("observational studies") OR TITLE-ABS-KEY ("case report")

#2 TITLE-ABS-KEY ("hepatitis C")

#3 TITLE-ABS-KEY("interferon-free" OR "ifn-free" OR"interferon free" OR "peg-free" OR "peg-ifnα/rbv-free" OR "abt-450" OR "paritaprevir" OR "paritaprevir/r" OR "abt-267" OR "ombitasvir" OR "abt-333" OR "dasabuvir" OR "exviera" OR "gs-5885" OR "ledipasvir" OR "gs-7977" OR "psi 7977" OR "psi7977" OR "psi-7977" OR "sofosbuvir" OR "sovaldi" OR "tmc 435350" OR "tmc435350" OR "tmc-435350" OR "tmc 435" OR "tmc435" OR "tmc-435" OR "simeprevir" OR "olysio" OR "bms-790052" OR "daclatasvir" OR "daklinza" OR "mk-5172" OR "grazoprevir" OR "mk-8742" OR "elbasvir" OR "bms-650032" OR "asunaprevir" OR "sunvepra" OR "bms-791325" OR "beclabuvir" OR "gs-5816" OR "bi 201335" OR "bi201335" OR "bi-201335" OR "faldaprevir" OR "bi 207127" OR "deleobuvir" OR "mericitabine" OR "RG 7128" OR "RG7128" OR "RG-7128" OR "R7128" OR "danoprevir" OR "ITMN 191" OR "ITMN191" OR "ITMN-191" OR "R 7227" OR "R7227 cpd" OR "R-7227" OR "RG 7227" OR "RG7227" OR "RG-7227" OR "alisporivir" OR "DEBIO-025" OR "UNIL025" OR "UNIL-025" OR "UNIL 025" OR "DEB025" OR "vedroprevir" OR "GS-945" OR "tegobuvir" OR "GS-9190" OR "olysio" OR "harvoni" OR "zepatier" OR "viekira pak" OR "MK-3682" OR "MK 3682" OR "MK3682" OR "MK-3682B" OR "MK3682B" OR "MK 3682B" OR "MK-8408" OR "MK8408" OR "MK 8408" OR "ruzasvir" OR "MK-3682-012" OR "velpatasvir" OR "Epclusa" OR "GS-5816" OR "technivie" OR "glecaprevir" OR "ABT-493" OR "pibrentasvir" OR "ABT-530" OR "GS-9857" OR "GS 9857")

#4 #1 AND #2 AND #3

4. Web of science

#1 TS=("observational study" OR "case-control" OR "cohort" OR "cross-over" OR "epidemiologic" OR "cross-sectional" OR "follow-up" OR "followup" OR "longitudinal" OR "observational studies" OR "case report")

#2 TS=("hepatitis C")

#3 TS=("interferon-free" OR "ifn-free" OR "interferon free" OR "peg-free" OR "peg-ifnα/rbv-free" OR "abt-450" OR "paritaprevir" OR "paritaprevir/r" OR "abt-267" OR "ombitasvir" OR "abt-333" OR "dasabuvir" OR "exviera" OR "gs-5885" OR "ledipasvir" OR "gs-7977" OR "psi 7977" OR "psi7977" OR "psi-7977" OR "sofosbuvir" OR "sovaldi" OR "tmc 435350" OR "tmc435350" OR "tmc-435350" OR "tmc 435" OR "tmc435" OR "tmc-435" OR "simeprevir" OR "olysio" OR "bms-790052" OR "daclatasvir" OR "daklinza" OR "mk-5172" OR "grazoprevir" OR "mk-8742" OR "elbasvir" OR "bms-650032" OR "asunaprevir" OR "sunvepra" OR "bms-791325" OR "beclabuvir" OR "gs-5816" OR "bi 201335" OR "bi201335" OR "bi-201335" OR "faldaprevir" OR "bi 207127" OR "deleobuvir" OR "mericitabine" OR "RG 7128" OR "RG7128" OR "RG-7128" OR "R7128" OR "danoprevir" OR "ITMN 191" OR "ITMN191" OR "ITMN-191" OR "R 7227" OR "R7227 cpd" OR "R-7227" OR "RG 7227" OR "RG7227" OR "RG-7227" OR "alisporivir" OR "DEBIO-025" OR "UNIL025" OR "UNIL-025" OR "UNIL 025" OR "DEB025" OR "vedroprevir" OR "GS-945" OR "tegobuvir" OR "GS-9190" OR "olysio" OR "harvoni" OR "zepatier" OR "viekira pak" OR "MK-3682" OR "MK 3682" OR "MK3682" OR "MK-3682B" OR "MK3682B" OR "MK 3682B" OR "MK-8408" OR "MK8408" OR "MK 8408" OR "ruzasvir" OR "MK-3682-012" OR "velpatasvir" OR "Epclusa" OR "GS-5816" OR "technivie" OR "glecaprevir" OR "ABT-493" OR "pibrentasvir" OR "ABT-530" OR "GS-9857" OR "GS 9857")

#4 **#1 AND #2 AND #3**

APÊNDICE 2 – ESTUDOS PRIMÁRIOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

1. Aql BA, Pungpapong S, Leise M, Werner KT, Chervenak AE, Watt KD, et al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 in patients with cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2015;62(4):1004-12.
2. Deterding K, Honer Zu Siederdisen C, Port K, Solbach P, Sollik L, Kirschner J, et al. Improvement of liver function parameters in advanced HCV-associated liver cirrhosis by IFN-free antiviral therapies. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;42(7):889-901.
3. Foster GR, Irving WL, Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2016;64(6):1224-31.
4. Modi AA, Nazario H, Trotter JF, Gautam M, Weinstein J, Mantry P, et al. Safety and efficacy of simeprevir plus sofosbuvir with or without ribavirin in patients with decompensated genotype 1 hepatitis C cirrhosis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2016;22(3):281-6.
5. Raschzok N, Schott E, Reutzel-Selke A, Damrah I, Gul-Klein S, Strucker B, et al. The impact of directly acting antivirals on the enzymatic liver function of liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2016.
6. Saxena V, Nyberg L, Pauly M, Dasgupta A, Nyberg A, Piasecki B, et al. Safety and Efficacy of Simeprevir/Sofosbuvir in Hepatitis C-Infected Patients With Compensated and Decompensated Cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2015;62(3):715-25.
7. Willemse SB, Baak LC, Kuiken SD, van der Sluys Veer A, Lettinga KD, van der Meer JT, et al. Sofosbuvir plus simeprevir for the treatment of HCV genotype 4 patients with advanced fibrosis or compensated cirrhosis is highly efficacious in real life. *Journal of viral hepatitis*. 2016.
8. Wu CJ, Roytman MM, Hong LK, Huddleston L, Trujillo R, Cheung A, et al. Real-world Experience with Sofosbuvir-based Regimens for Chronic Hepatitis C, Including Patients with Factors Previously Associated with Inferior Treatment Response. *Hawai'i journal of medicine & public health : a journal of Asia Pacific Medicine & Public Health*. 2015;74(9 Suppl 2):3-7.
9. Alonso S, Riveiro-Barciela M, Fernandez I, Rincon D, Real Y, Llerena S, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir-based regimens plus an NS5A inhibitor for patients with HCV genotype 3 infection and cirrhosis. Results of a multicenter real-life cohort. *Journal of viral hepatitis*. 2017;24(4):304-11.
10. Young J, Weis N, Hofer H, Irving W, Weiland O, Giostra E, et al. The effectiveness of daclatasvir based therapy in European patients with chronic hepatitis C and advanced liver disease. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):45.
11. Sarwar S, Khan AA. Sofosbuvir based therapy in hepatitis C patients with and without cirrhosis: Is there difference? *Pakistan journal of medical sciences*. 2017;33(1):37-41.
12. Brown RS, Jr., O'Leary JG, Reddy KR, Kuo A, Morelli GJ, Burton JR, Jr., et al. Interferon-free therapy for genotype 1 hepatitis C in liver transplant recipients: Real-world experience from the hepatitis C therapeutic registry and research network. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2016;22(1):24-33.
13. Coilly A, Fougerou-Leurent C, de Ledinghen V, Houssel-Debry P, Duvoux C, Di Martino V, et al. Multicentre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence - The ANRS CUPILT study. *Journal of hepatology*. 2016;65(4):711-8.
14. Dumortier J, Leroy V, Duvoux C, de Ledinghen V, Francoz C, Houssel-Debry P, et al. Sofosbuvir-based treatment of hepatitis C with severe fibrosis (METAVIR F3/F4) after liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2016;22(10):1367-78.
15. Gutierrez JA, Carrion AF, Avalos D, O'Brien C, Martin P, Bhamidimarri KR, et al. Sofosbuvir and simeprevir for treatment of hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2015;21(6):823-30.
16. Jackson WE, Hanouneh M, Apfel T, Alkhouri N, John BV, Zervos X, et al. Sofosbuvir and simeprevir without ribavirin effectively treat hepatitis C virus genotype 1 infection after liver transplantation in a two-center experience. *Clinical transplantation*. 2016;30(6):709-13.

17. Leroy V, Dumortier J, Coilly A, Sebagh M, Fougerou-Leurent C, Radenne S, et al. Efficacy of Sofosbuvir and Daclatasvir in Patients With Fibrosing Cholestatic Hepatitis C After Liver Transplantation. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(11):1993-2001.e1-2.
18. Lutchman G, Nguyen NH, Chang CY, Ahmed A, Daugherty T, Garcia G, et al. Effectiveness and tolerability of simeprevir and sofosbuvir in nontransplant and post-liver transplant patients with hepatitis C genotype 1. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;44(7):738-46.
19. Pungpapong S, Aqel B, Leise M, Werner KT, Murphy JL, Henry TM, et al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2015;61(6):1880-6.
20. Punzalan CS, Barry C, Zacharias I, Rodrigues J, Mehta S, Bozorgzadeh A, et al. Sofosbuvir plus simeprevir treatment of recurrent genotype 1 hepatitis C after liver transplant. *Clinical transplantation*. 2015;29(12):1105-11.
21. Saab S, Greenberg A, Li E, Bau SN, Durazo F, El-Kabany M, et al. Sofosbuvir and simeprevir is effective for recurrent hepatitis C in liver transplant recipients. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015;35(11):2442-7.
22. Seifert LL, Vorona E, Bester C, Stahl M, Husing A, Beckebaum S, et al. Interferon-Free Sofosbuvir-Based Anti-HCV Therapy After Liver Transplantation. *Annals of transplantation*. 2015;20:561-8.
23. Sanchez Antolin G, Testillano M, Pascasio JM, Narvaez Rodriguez I, Prieto M, Otero A, et al. Efficacy and Safety of Therapy With Simeprevir and Sofosbuvir in Liver Transplant Recipients Infected by Hepatitis C Virus Genotype 4: Cohort Spanish Society of Liver Transplantation Cohort. *Transplantation proceedings*. 2016;48(9):3013-6.
24. Ueda Y, Ikegami T, Akamatsu N, Soyama A, Shinoda M, Goto R, et al. Treatment with sofosbuvir and ledipasvir without ribavirin for 12 weeks is highly effective for recurrent hepatitis C virus genotype 1b infection after living donor liver transplantation: a Japanese multicenter experience. *Journal of gastroenterology*. 2017.
25. Raschzok N, Schott E, Reutzel-Selke A, Damrah I, Gul-Klein S, Strucker B, et al. The impact of directly acting antivirals on the enzymatic liver function of liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2016;18(6):896-903.
26. Ingiliz P, Christensen S, Kimhofer T, Hueppe D, Lutz T, Schewe K, et al. Sofosbuvir and Ledipasvir for 8 Weeks for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in HCV-Monoinfected and HIV-HCV-Coinfected Individuals: Results From the German Hepatitis C Cohort (GECCO-01). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016.
27. Milazzo L, Lai A, Calvi E, Ronzi P, Micheli V, Binda F, et al. Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV)-infected and HCV/HIV-coinfected patients: real-life safety and efficacy. *HIV medicine*. 2016.
28. Del Bello D, Cha A, Sorbera M, Bichoupan K, Levine C, Doyle E, et al. Real-World Sustained Virologic Response Rates of Sofosbuvir-Containing Regimens in Patients Coinfected With Hepatitis C and HIV. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;62(12):1497-504.
29. Hawkins C, Grant J, Ammerman LR, Palella F, McLaughlin M, Green R, et al. High rates of hepatitis C virus (HCV) cure using direct-acting antivirals in HIV/HCV-coinfected patients: a real-world perspective. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016;71(9):2642-5.
30. Bruno G, Saracino A, Fabrizio C, Scudeller L, Milano E, Dell'Acqua R, et al. Safety and effectiveness of a 12-week course of sofosbuvir and simeprevir +/- ribavirin in HCV-infected patients with or without HIV infection: a multicentre observational study. *International journal of antimicrobial agents*. 2017;49(3):296-301.
31. Steiner S, Bucsics T, Schwabl P, Mandorfer M, Scheiner B, Aichelburg MC, et al. Progress in eradication of HCV in HIV positive patients with significant liver fibrosis in Vienna. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2017.
32. Chamorro-de-Vega E, Gimenez-Manzorro A, Rodriguez-Gonzalez CG, Escudero-Vilaplana V, Collado Borrell R, Ibanez-Garcia S, et al. Effectiveness and Safety of Ombitasvir-Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin for HCV Genotype 1 Infection for 12 Weeks Under Routine Clinical Practice. *The Annals of pharmacotherapy*. 2016;50(11):901-8.
33. El-Khayat HR, Fouad YM, Maher M, El-Amin H, Muhammed H. Efficacy and safety of sofosbuvir plus simeprevir therapy in Egyptian patients with chronic hepatitis C: a real-world experience. *Gut*. 2016.

34. Feld JJ, Maan R, Zeuzem S, Kuo A, Nelson DR, Di Bisceglie AM, et al. Effectiveness and Safety of Sofosbuvir-Based Regimens for Chronic HCV Genotype 3 Infection: Results of the HCV-TARGET Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;63(6):776-83.
35. Pillai AA, Wedd J, Norvell JP, Parekh S, Cheng N, Young N, et al. Simeprevir and Sofosbuvir (SMV-SOF) for 12 Weeks for the Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection: A Real World (Transplant) Hepatology Practice Experience. *The American journal of gastroenterology*. 2016;111(2):250-60.
36. Pol S, Bourliere M, Lucier S, Hezode C, Dorival C, Larrey D, et al. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *Journal of hepatology*. 2016.
37. Sulkowski MS, Vargas HE, Di Bisceglie AM, Kuo A, Reddy KR, Lim JK, et al. Effectiveness of Simeprevir Plus Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in Real-World Patients With HCV Genotype 1 Infection. *Gastroenterology*. 2016;150(2):419-29.
38. Tacke F, Gunther R, Buggisch P, Klinker H, Schober A, John C, et al. Treatment of HCV genotype 2 with sofosbuvir and ribavirin results in lower sustained virological response rates in real life than expected from clinical trials. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2016.
39. Welzel TM, Nelson DR, Morelli G, Di Bisceglie A, Reddy RK, Kuo A, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotype 2 infection: results of the real-world, clinical practice HCV-TARGET study. *Gut*. 2016.
40. Wong RJ, Nguyen MT, Trinh HN, Huynh A, Ly MT, Nguyen HA, et al. Community-based real-world treatment outcomes of sofosbuvir/ledipasvir in Asians with chronic hepatitis C virus genotype 6 in the United States. *Journal of viral hepatitis*. 2016.
41. Degre D, Serste T, Lasser L, Delwaide J, Starkel P, Laleman W, et al. Sofosbuvir in Combination with Simeprevir plus +/- Ribavirin in Genotype 4 Hepatitis C Patients with Advanced Fibrosis or Cirrhosis: A Real-World Experience from Belgium. *PloS one*. 2017;12(1).
42. Elsharkawy A, Fouad R, Akel W, Raziky M, Hassany M, Shiha G, et al. Sofosbuvir-based treatment regimens: real life results of 14 409 chronic HCV genotype 4 patients in Egypt. *Alimentary pharmacology & therapeutics [Internet]*. 2017; (no pagination).
43. Lai JB, Witt MA, Pauly MP, Ready J, Allerton M, Seo S, et al. Eight- or 12-Week Treatment of Hepatitis C with Ledipasvir/Sofosbuvir: Real-World Experience in a Large Integrated Health System. *Drugs*. 2017;77(3):313-8.
44. Mangia A, Susser S, Piazzolla V, Agostinacchio E, De Stefano G, Palmieri V, et al. Sofosbuvir and ribavirin for genotype 2 HCV infected patients with cirrhosis: A real life experience. *Journal of hepatology*. 2017;66(4):711-7.
45. Ogawa E, Furusyo N, Nomura H, Dohmen K, Higashi N, Takahashi K, et al. NS5A resistance-associated variants undermine the effectiveness of ledipasvir and sofosbuvir for cirrhotic patients infected with HCV genotype 1b. *Journal of gastroenterology [Internet]*. 2017:[1-10 pp.].
46. Crespo J, Calleja JL, Fernandez I, Sacristan B, Ruiz-Antoran B, Ampuero J, et al. Real-World Effectiveness and Safety of Oral Combination Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2017;15(6):945-9.e1.
47. Cho Y, Cho EJ, Lee JH, Yu SJ, Yoon JH, Kim YJ. Sofosbuvir-based therapy for patients with chronic hepatitis C: Early experience of its efficacy and safety in Korea. *Clinical and molecular hepatology*. 2015;21(4):358-64.
48. Werner CR, Schwarz JM, Egetemeyr DP, Beck R, Malek NP, Lauer UM, et al. Second-generation direct-acting-antiviral hepatitis C virus treatment: Efficacy, safety, and predictors of SVR12. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(35):8050-9.
49. Calleja JL, Crespo J, Rincon D, Ruiz-Antoran B, Fernandez I, Perello C, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *Journal of hepatology*. 2017.
50. Chang CY, Nguyen P, Le A, Zhao C, Ahmed A, Daugherty T, et al. Real-world experience with interferon-free, direct acting antiviral therapies in Asian Americans with chronic hepatitis C and advanced liver disease. *Medicine*. 2017;96(6):e6128.
51. Maan R, van Tilborg M, Deterding K, Ramji A, van der Meer AJ, Wong F, et al. Safety and Effectiveness of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment of Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection and Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14(12):1821-30.
52. Perello C, Carrion JA, Ruiz-Antoran B, Crespo J, Turnes J, Llaneras J, et al. Effectiveness and safety of ombitasvir, paritaprevir, ritonavir +/- dasabuvir +/- ribavirin: An early access

programme for Spanish patients with genotype 1/4 chronic hepatitis C virus infection. *Journal of viral hepatitis*. 2017;24(3):226-37.

53. Welzel TM, Hinrichsen H, Sarrazin C, Buggisch P, Baumgarten A, Christensen S, et al. Real-world experience with the all-oral, interferon-free regimen of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in the German Hepatitis C Registry. *Journal of viral hepatitis*. 2017.

54. Ogawa E, Furusyo N, Yamashita N, Kawano A, Takahashi K, Dohmen K, et al. Effectiveness and safety of daclatasvir plus asunaprevir for HCV genotype 1b patients aged 75 and over with or without cirrhosis. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2016.

55. Vermehren J, Peiffer KH, Welsch C, Grammatikos G, Welker MW, Weiler N, et al. The efficacy and safety of direct acting antiviral treatment and clinical significance of drug-drug interactions in elderly patients with chronic hepatitis C virus infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;44(8):856-65.

56. Ogawa E, Furusyo N, Nomura H, Takahashi K, Higashi N, Kawano A, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir plus ribavirin for HCV genotype 2 patients 65 and over with or without cirrhosis. *Antiviral research [Internet]*. 2017; 136:[37-44 pp.].

57. Nishida N, Kono M, Minami T, Chishina H, Arizumi T, Takita M, et al. Safety, Tolerability, and Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Elderly Patients Infected with Hepatitis C Virus Genotype 2. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2016;34(6):632-9.

58. Lin MV, Sise ME, Pavlakis M, Amundsen BM, Chute D, Rutherford AE, et al. Efficacy and Safety of Direct Acting Antivirals in Kidney Transplant Recipients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *PloS one*. 2016;11(7):e0158431.

59. Nazario HE, Ndungu M, Modi AA. Sofosbuvir and simeprevir in hepatitis C genotype 1-patients with end-stage renal disease on haemodialysis or GFR <30 ml/min. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2016;36(6):798-801.

60. Gragnani L, Visentini M, Fognani E, Urraro T, De Santis A, Petracchia L, et al. Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2016.

61. Mandorfer M, Kozbial K, Freissmuth C, Schwabl P, Stattermayer AF, Reiberger T, et al. Interferon-free regimens for chronic hepatitis C overcome the effects of portal hypertension on virological responses. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;42(6):707-18.

62. Tapper EB, Bacon BR, Curry MP, Dieterich DT, Flamm SL, Guest LE, et al. Real-world effectiveness for 12 weeks of ledipasvir-sofosbuvir for genotype 1 hepatitis C: the Trio Health study. *Journal of viral hepatitis*. 2016.

63. Mangia A, Arleo A, Copetti M, Miscio M, Piazzolla V, Santoro R, et al. The combination of daclatasvir and sofosbuvir for curing genotype 2 patients who cannot tolerate ribavirin. *Liver international [Internet]*. 2016; 36(7):[971-6 pp.].

64. Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, Alric L, Hezode C, Si Ahmed SN, et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir plus Daclatasvir for Treatment of HCV-associated Cryoglobulinemia Vasculitis. *Gastroenterology*. 2017.

65. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, Alric L, Mallet M, Guillaud C, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(10):1777-82.

66. Sood A, Midha V, Mahajan R, Narang V, Mehta V, Wander P, et al. Results of sofosbuvir-based combination therapy for chronic hepatitis C cohort of Indian patients in real-life clinical practice. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2017;32(4):894-900.

67. Zeng QL, Xu GH, Zhang JY, Li W, Zhang DW, Li ZQ, et al. Generic ledipasvir-sofosbuvir for patients with chronic hepatitis C: A real-life observational study. *Journal of hepatology*. 2017.

APÊNDICE 3 – CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Autor, ano	Tratamento	Desenho do estudo	País	Período	Condição do paciente	N	Duração do tratamento (semanas)	Homens (n)	Idade (n)	Genótipo (n)	Cirróticos (n)	Previamente tratados (n)
Ogawa, 2016	DAC + ASU	Prospectivo	Japão	Setembro - Dezembro 2014.	Pacientes idosos	321	24	100	71	1 (todos pacientes)	127	150
Vermehren, 2016	SOF + LED ± RBV	Retrospectivo	Alemanha	Janeiro 2014 - Setembro 2015	Pacientes idosos	541	NI	316	56	1 (415), 2 ou 3(98), outros (28)	221	305
	SOF + DAC ± RBV											
	PrOD ± RBV											
	SOF + SMV ± RBV											
	SOF + RBV											
Nishida, 2016	SOF + RBV	NÃO INFORMADO	Japão	Junho 2015 - Março 2016	Pacientes idosos	56	NI	29	NI	2 (todos pacientes)	NI	16
Ogawa, 2017	SOF + RBV	NÃO INFORMADO	Japão	Junho - Dezembro 2015	Pacientes idosos	446	12	220	62	2 (todos pacientes)	90	143
Brown, 2016	SOF + SMV ± RBV	Retrospectivo	Estados Unidos	Antes de Outubro 2014	Pacientes que fizeram transplante hepático	151	12 ou 24	112	61	1 (todos pacientes)	97	85
Coilly, 2016	SOF + DAC ± RBV	Prospectivo	França e Bélgica	Outubro 2013 - Março 2015	Pacientes que fizeram transplante hepático	137	12 ou 24	106	60.3	1 (119), 3 (15), 4 (12), 5 (1)	46	68
Dumortier, 2016	SOF + RBV	Prospectivo	França e Bélgica	Outubro 2013 - Novembro 2014	Pacientes que fizeram transplante hepático	19	12 ou 24	98	59.4	1 (97), 2 (2), 3 (14), 4 (11), 5 (1)	75	80
	SOF + DAC ± RBV					91						
Gutierrez, 2015	SOF + SMV ± RBV	Retrospectivo	Estados Unidos	NÃO INFORMADO	Pacientes que fizeram transplante hepático	61	12	32	61	1 (todos pacientes)	NI	42
Jackson, 2016	SOF + SMV	Retrospectivo	Estados Unidos	Janeiro – Outubro de 2014	Pacientes que fizeram transplante hepático	67	12	46	61.5	1 (todos pacientes)	NI	39
Leroy, 2015	SOF + DAC ± RBV	Prospectivo	França e Bélgica	Outubro 2013 - Abril 2014	Pacientes que fizeram transplante hepático	15	24	12	51	1 (11), 3 (2), 4 (2)	0	12
Lutchman, 2016	SOF + SMV (pacientes não transplantados)	Retrospectivo	Estados Unidos	Outubro 2013 - Novembro 2014	Pacientes que fizeram transplante hepático	148	12	91	59	1 (todos pacientes)	105	86

	SOF + SMV (pacientes transplantados)						50		42	61	1 (todos pacientes)	4	11
Pungpapong, 2015	SOF + SMV ±RBV	Retrospectivo	Estados Unidos	NÃO INFORMADO	Pacientes que fizeram transplante hepático	123	12	93	61	1 (todos pacientes)	NI	101	
Punzalan, 2015	SOF + SMV	Prospectivo	Estados Unidos	Dezembro 2013 - Setembro 2014	Pacientes que fizeram transplante hepático	42	12	28	58	1 (todos pacientes)	8	20	
Saab, 2015 288	SOF + SMV	Retrospectivo	Estados Unidos	Dezembro 2013 - Agosto 2014	Pacientes que fizeram transplante hepático	30	12	23	61	1 (todos pacientes)	5	20	
Seifert, 2015	SOF + RBV	Retrospectivo	Alemanha	NÃO INFORMADO	Pacientes que fizeram transplante hepático	10	24	7	52.4	1 (7), 3 (3)	NI	7	
	SOF + SMV + RBV	Prospectivo	Alemanha	NÃO INFORMADO	Pacientes que fizeram transplante hepático	21	12	15	60	1 (17), 2 (2), 3 (1), 4 (1)	2	NI	
Ueda, 2017	SOF + LED	NÃO INFORMADO	Japão	Outubro 2015 - Março 2016	Pacientes que fizeram transplante hepático	54	12	25	64	1 (todos pacientes)	2	38	
Sanchez Antolin, 2016	SOF + SMV	Retrospectivo	Espanha	NÃO INFORMADO	Pacientes que fizeram transplante hepático	28	12 ou 24	28	51.2	4 (todos pacientes)	9	13	
Raschzok, 2016	SOF + SMV ± RBV	Prospectivo	Alemanha	NÃO INFORMADO	Pacientes que fizeram transplante hepático	21	12	15	60	1 (17), 2(2), 3(1), 4(1)	2	NI	
Foster, 2016	SOF + DAC ± RBV	Prospectivo	Reino Unido	Abril 2014 - Novembro 2014	Cirróticos	187	12	339	54	1 (231), 2 (192), outros (44)	187	284	
	SOF + LED ± RBV					280					280		
Modi, 2016	SOF + SMV ± RBV	Prospectivo	Estados Unidos	NÃO INFORMADO	Cirróticos	42	12	31	58	1 (todos pacientes)	42	22	
Saxena, 2015	SOF + SMV	Retrospectivo	Estados Unidos	Dezembro 2013 - Setembro 2014	Cirróticos	160	12	98	62	1 (todos pacientes)	160	89	
Willemse, 2016	SOF + SMV± RBV	Retrospectivo	Holanda	Janeiro - Agosto 2015	Cirróticos	53	12	50	51.8	4 (todos pacientes)	33	37	
Wu, 2015	SOF + RBV	Retrospectivo	Estados Unidos	Janeiro 2014 - Março 2015	Cirróticos	76	12 ou 24	40	59.5	2 (45), 3 (31)	31	13	
Aqel, 2015	SOF + SMV ± RBV	Prospectivo	Estados Unidos	NÃO INFORMADO	Cirróticos	119	12	73	NI	1 (todos pacientes)	119	80	
Deterding, 2015	SOF + RBV	Prospectivo	Alemanha	NÃO INFORMADO	Cirróticos	80	12 ou 24	47	57	1 (50), 2 (4), 3 (24), 4 (2)	80	54	
	SOF + SMV ± RBV												
Alonso, 2017	SOF+ DAC ±RBV	Retrospectivo	Espanha	Maio 2014 - Outubro 2015	Cirróticos	131	12 ou 24	110	55	3 (todos pacientes)	131	58	
	SOF + LED ±RBV					77					77		40

Sarwar, 2017	SOF + RBV	Prospectivo	Paquistão	Outubro 2014 - Setembro 2016	Cirróticos	216	12-24	114	49.4	1 (8), 3 (206), 4 (1), 6 (1)	112	69
Young, 2017	DAC + SOF ± RBV	Retrospectivo	Europa	Até Agosto 2014	Cirróticos	249	24	194	56	1 (357), 3 (40), outros (22)	214	162
Ingiliz, 2016	SOF + LED (pacientes monoinfectados)	Prospectivo	Alemanha	Depois de Fevereiro 2014	HIV-VHC	210	8	90	52	1 (209), 4 (1)	0	33
	SOF + LED (pacientes com HIV/VHC)				HIV-VHC	35		31	47	1 (32), 4 (3)	0	4
Milazzo, 2016	SOF+RBV (pacientes monoinfectados)	Prospectivo	Itália	Dezembro 2014 - Dezembro 2015	HIV-VHC	51	12	35	59	1 (27), 2(10), 3(8), 4 (6)	28	25
	3D ± RBV (pacientes monoinfectados)					58		42	52	1 (41), 3(17), 4 (14)	37	30
	SOF+SIM ± RBV (pacientes com HIV/VHC)											
	SOF+DCV ± RBV (pacientes com HIV/VHC)											
	3D ± RBV (pacientes com HIV/VHC)											
Bello, 2016	SOF+SIM ± RBV	Retrospectivo	Estados Unidos	Dezembro 2013 - Dezembro 2014	HIV-VHC	58	12	44	56	1 (todos pacientes)	25	29
	SOF + RBV					31	12 ou 24	25	56	1 (todos pacientes)	16	21
Shiffman, 2015	SOF + SMV	Retrospectivo	Estados Unidos	Dezembro 2013 - Abril 2014	HIV-VHC	120	12	75	60	1 (todos pacientes)	120	61
Hawkins, 2016	SOF + SMV SOF + LED	Prospectivo	Estados Unidos	Janeiro 2013 - Junho 2015	HIV-VHC	54	NI	44	53.2	1 (29), 2 ou 3(5)	26	22
Bruno, 2017	SOF + SMV + RBV (pacientes monoinfectados)	Retrospectivo	Itália	Fevereiro - Outubro 2015	HIV-VHC	59	12	37	67	1 (53), 4 (5),5 (1)	43	36
	SOF + SMV + RBV (pacientes com HIV/VHC)					29		27	51	1 (24), 4 (5)	24	13
Steiner, 2017	SOF + LED 3D	Retrospectivo	Áustria	Até Julho 2016	HIV-VHC	21 15	12 ou 24	16 10	45 41.9	1 (13), 3 (8) 1 (12), 4 (3)	NI	6 7
Chamorro-de- Vega, 2016	PrOD ± RBV	Prospectivo	Espanha	Abril 2015 - May 2015	GENÓTIPO ESPECÍFICO	121	12	74	59.7	1 (todos pacientes)	80	69
El-Khayat, 2016	SOF + SMV	Prospectivo	Egito	2014 - Dezembro 2015	GENÓTIPO ESPECÍFICO	583	12	335	51	4 (todos pacientes)	52	241

Feld, 2016	SOF + RBV	Prospectivo	Estados Unidos, Canadá, Alemanha e Israel	NÃO INFORMADO	GENÓTIPO ESPECÍFICO	178	24	99	56	3 (todos pacientes)	96	84
Pillai, 2016	SOF + SMV ± RBV	Retrospectivo	Estados Unidos	Janeiro 2014 - Outubro 2014	GENÓTIPO ESPECÍFICO	170	12	114	58.1	1 (todos pacientes)	99	80
Pol, 2016	SOF + DAC ± RBV	Prospectivo	França	Agosto 2012 - Outubro 2014	GENÓTIPO ESPECÍFICO	768	12 ou 24	490	59.8	1 (todos pacientes)	563	592
Sulkowski, 2016	SOF + SMV ± RBV	Prospectivo	Estados Unidos	Janeiro - Outubro 2014	GENÓTIPO ESPECÍFICO	836	12	509	59	1 (todos pacientes)	491	510
Tacke, 2016	SOF + RBV	Prospectivo	Alemanha	Fevereiro 2014 - Fevereiro 2016	GENÓTIPO ESPECÍFICO	191	12 ou 24	118	53	2 (todos pacientes)	37	56
Welzel, 2016 48	SOF + RBV	Prospectivo	América do Norte e Europa	Dezembro 2013 - Abril 2015	GENÓTIPO ESPECÍFICO	321	12 ou 16	196	60.7	2 (todos pacientes)	86	98
Wong, 2016	SOF + LED	Retrospectivo	Estados Unidos	Março 2014 - Março 2016	GENÓTIPO ESPECÍFICO	65	8, 12 ou 24	34	66.3	6 (todos pacientes)	27	10
Degre, 2017	SOF + SMV ± RBV	Retrospectivo	Bélgica	Janeiro - Setembro 2015	GENÓTIPO ESPECÍFICO	87	12 ou 24	46	61	4 (todos pacientes)	51	68
Lai, 2017	SOF + LED	Retrospectivo	Estados Unidos	Antes de Setembro 2015	GENÓTIPO ESPECÍFICO	981	8 ou 12	609	60	1 (todos pacientes)	190	139
Mangia, 2017	SOF + RBV	Prospectivo	Itália	Janeiro 2015 - May 2016	GENÓTIPO ESPECÍFICO	291	12 ou 20	134	68	2 (todos pacientes)	168	130
Elsharkawy, 2017b	SOF + RBV	Retrospectivo	Egito	Antes de 2014	GENÓTIPO ESPECÍFICO	5667	24	3175	54.4	4 (todos pacientes)	3462	1119
Ogawa, 2017 2550	LED + SOF	Retrospectivo	Japão	Setembro 2015 - Março 2016	GENÓTIPO ESPECÍFICO	772	12	298	69	1 (todos pacientes)	221	300
Crespo, 2017	PrO + RBV LED + SOF + RBV	Retrospectivo	Espanha	Abril 2015 - Fevereiro 2016	GENÓTIPO ESPECÍFICO	122	12 ou 24	91	52.7	4 (todos pacientes)	43	75
Cho, 2015	SOF + RBV SOF + LED + RBV	Retrospectivo	Coreia	Maio 2014 - Abril 2015	Normal	13 12	24 12	15	57	1 (19), 2 (6)	8	6
Werner, 2016	SOF + SMV ± RBV SOF + DCV ± RBV SOF + LED ± RBV 3D ± RBV	Retrospectivo	Alemanha	Janeiro 2014 - Dezembro 2015	Normal	260	NI	157	53	1 (194) 2 (8), 3 (44), 4 (11), 5 (1), 6 (2)	83	144
Calleja, 2017	LDV/SOF ± RBV PrOD ± RBV	Retrospectivo	Espanha	Abril 2015 - Fevereiro 2016	Normal	1758 1567	8, 12 ou 24 12 ou 24	979 842	59.5 59.5	1 (todos pacientes) 1 (todos pacientes)	1009 732	775 716
Chang, 2017	SOF + LED ± RBV SOF + RBV SOF + SMV	Retrospectivo	Estados Unidos	Fevereiro 2014 - Março 2016	Normal	110	8, 12 ou 24	57	63.3	1 (74), 2 (16), 3 (9), 6 (14)	55	32
Maan, 2016	SOF + RBV	Retrospectivo			Normal	433	NI	277	57.8	NI	NI	282

	SOF + SMV ± RBV	Canadá, Alemanha e Holanda	Janeiro 2014 - Julho 2015	Normal					1 (314), 2 (17), 3 (73), 4 (16), 5 (1), misturado (12)		
	SOF + LED ± RBV										
	PROD ± RBV										
	SOF + DAC ± RBV										
Perello, 2017	PROD ± RBV	Espanha	Fevereiro 2015 - Abril 2015	Normal	291	12 ou 24	57,5	57,5	1 (271), 4 (20)	212	186
Welzel, 2017	PrO ± D ± RBV	Alemanha	Fevereiro 2014 - Dezembro 2015	Normal	1027	12 ou 24	660	54	1 (892), 2 (125)	228	598
Lin, 2016	SOF + SMV ± RBV	Estados Unidos	Dezembro 2013 - Agosto 2015	Problemas renais	24	12 ou 24	19	60	1 (21), 2 (3)	5	12
Nazario, 2016	SOF + SMV	Estados Unidos	NÃO INFORMADO	Problemas renais	17	12	14	57	1 (todos pacientes)	8	3
Gragnani, 2016	SOF + RBV	Itália	Fevereiro 2015 - Agosto 2015	Crioglobulinemia	18	12, 16 ou 24	16	65,3	1 (23), 2 (13), 3 (5), 4 (3)	17	25
	SOF + SMV ± RBV				12						
	SOF + LED ± RBV				10						
Mandorfer, 2015	SOF + DAC	Áustria	NÃO INFORMADO	Hipertensão portal	32	12 ou 24	44	54	1 (36), 2 (1), 3 (13), 4 (6)	56	39
	SOF + RBV				12						
	SOF + SMV				11						
Tapper, 2016	SOF + LED ± RBV	Estados Unidos	Outubro 2014 - Março 2015	Pacientes previamente tratados	1597	12	924	59,5	1 (todos pacientes)	479	505
Mangia, 2016	SOF + DAC	Itália	Julho 2014 - Junho 2015	Intolerantes a RBV	19	12 ou 24	10	NI	2 (todos pacientes)	11	11
Saadoun, 2017	SOF + DAC	França	2014-2016	Crioglobulinemia	41	12 ou 24	19	56,5	1 (25), 2 (2), 3 (9), 4 (3), 5 (2)	18	22
Saadoun, 2016	SOF + RBV	França	Novembro 2013 - Setembro 2014	Crioglobulinemia	24	24	19	56,5	1 (12), 2 (2), 3 (6), 4 (3), 5 (1)	12	13
Sood, 2017	SOF + RBV	Índia	Abril 2015 - Dezembro 2015	Pacientes não tratados anteriormente	736	12 ou 24	473	45,1	1 (108), 2 (2), 3 (589), 4 (36), 5 (1)	330	0
Zeng, 2017	SOF + LED + RBV	China	Março 2016 - Junho 2016	Genéricos	65	8	12	56	1 (todos pacientes)	NI	0
	SOF + LED				64		58	1 (todos pacientes)			

APÊNDICE 4 – DESFECHOS SECUNDÁRIOS (RESPOSTA VIROLÓGICA RÁPIDA, RESPOSTA AO FINAL DO TRATAMENTO, RESPOSTA VIROLÓGICA QUATRO SEMANAS APÓS O FIM DO TRATAMENTO, EVENTOS ADVERSOS, EVENTOS ADVERSOS GRAVES, TAXA DE MORTES, DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO)

ESTUDO/TRATAMENTO	N total	Resposta virológica rápida (RVR) (n)	Resposta ao final do tratamento (EOTr) (n)	Resposta virológica sustentada 4 semanas após o final do tratamento (RVS4)	Qualquer Evento adverso (n)	Mortes (n)	Eventos adversos graves (n)	Descontinuações por eventos adversos (n)
Backus, 2015 254 SOF + SMV SOF + SMV + RBV SOF + RBV	1130 259 619							
Backus, 2016 75 LED + SOF LED + SOF + RBV PrOD PrOD + RBV	4170 1220 283 869							
Backus, 2016 90 LED + SOF LED + SOF + RBV	3495 573							
Brown, 2016 SOF + SMV SOF + SMV + RBV	119 32				86 28		12 6	3 1
Butt, 2016 42 PrOD + RBV PrOD SOF + SMV + RBV SOF + SMV SOF + LED + RBV SOF + LED	932 303 212 1042 990 3257							
Butt, 2016 111 SOF + SMV SOF + LED SOF + RBV	1050 974 663							
Cheung, 2016 SOF+ LED SOF + LED+ RBV SOF+ DAC SOF + DAC + RBV	18 228 11 149					40	7 78 5 45	
Cho, 2015 SOF + RBV SOF + LED + RBV	13 12							0 0

SOF + DAC ± RBV HIV SOF+ LED ± RBV HIV 3D ± RBV HIV	18 4 22	11 3 16	18 4 21							
Modi, 2016 SOF + SMV ± RBV	42	18	37			18				
Nazario, 2016 SOF + SMV	17		16	17		4				
Ogawa, 2016 DAC + ASU	321	259							20	
Pillai, 2016 SOF + SMV ± RBV	170									
Poi, 2016										
SOF + DAC	160	71 de 145 pacientes 207 de	135 de 154 pacientes	128 de 133 pacientes		97	2	10	8	
SOF + DAC	439	426 pacientes	418 de 428 pacientes	363 de 376 pacientes		339	3	47	5	
SOF + DAC + RBV	34	18 de 34 pacientes	31 de 32 pacientes	24 de 26 pacientes		24	0	2	0	
SOF + DAC + RBV	135	37 de 131 pacientes	130 de 132 pacientes	118 de 118 pacientes		114	0	19	24	
Pungpapong, 2015										
SOF + SMV ± RBV	123		119	109 de 121 pacientes		59	1	3	3	
Punzalan, 2015 SOF + SMV	42	33	42	40		14	1		0	
Raschzok, 2016 SOF + SMV	15		15							
SOF + DAC	3		3						0	
SOF + RBV	2		2							
SOF + DAC + RBV	1		1							
Saab, 2015 288										
SOF + SMV	30	16 de 27 pacientes	30	29					0	
Saxena, 2016 SOF + RBV	459			344						
SOF + SMV	655			570			13	124	46	
SOF + SMV + RBV	195			158						
Saxena, 2015 SOF + SMV	104					14	2		6	
SOF + SMV + RBV	56									
Seifert, 2015 SOF + RBV	10	8		10						
Sulkowski, 2016 SOF + SMV	639					499	4	32	13	
SOF + SMV + RBV	163					150	1	12	4	
Tacke, 2016 SOF + RBV							0	3	5	

SOF + SMV	120	104	120				1	14	4
Werner, 2016									
SOF + RBV	10								
SOF + SMV ± RBV	30								
SOF + DAC ± RBV	81								
SOF + LED ± RBV	73								
PROD ± RBV	15								
Wong, 2016									
SOF + LED	65		63						0
Hawkins, 2016									
SOF + SMV	35					26 de 54 pacientes	1		0
SOF + RBV	7								
SOF + LED	11								
PROD	1								
Vermehren, 2016									
SOF + LED ± RBV									1
SOF + DAC ± RBV						264 de 417 pacientes			1
PROD ± RBV									
SOF + SMV ± RBV									
SOF + RBV									
Alonso, 2017									
SOF + DAC ± RBV	131					1	1	7.6% 3.9%	1
SOF + LED ± RBV	77						1		
Bruno, 2017									
SOF + SMV + RBV	59	70	59 29			35 12	0	3 0	0
SOF + SMV + RBV HIV	29								
Calleja, 2017									
PROD ± RBV	1567	1176 de 1263 pacientes 1356 de 1656 pacientes	1536 de 1567 pacientes 1730 de 1758 pacientes	1536 de 1567 pacientes 1692 de 1758 pacientes			8	84	27
SOF + LED ± RBV	1758						8	97	26
Chamorro-de-vega, 2016									
PROD + RBV	86					83		11	
PROD	35					28		1	0
Total	121	107				111	1		
Chang, 2017									
LED + SOF	51		51					1	
SOF + RBV	30		30				1		
SOF + SMV	25		25				0		
SOF + DAC	1		1				0		
LED + SOF + RBV	3		3				0		
Degre, 2017									
Total	87	22 de 67 pacientes 8 de 39 pacientes	69				0	3	0
SOF + SMV	54								

3D	15	4 de 14 pacientes	11 de 15 pacientes							0
Young, 2017					224 de 230 pacientes		13			
DAC + SOF										
Zeng, 2017										
SOF + LED + RBV	65	64 de 64 pacientes	63 de 63 pacientes	63 de 63 pacientes	63 de 65 pacientes		0	0	1	
SOF + LED	64	63 de 63 pacientes	63 de 63 pacientes	63 de 63 pacientes	62 de 64 pacientes		0	0	1	
Eisharkawy, 2017b										
SOF + RBV	5667									
Ogawa, 2017 2550										
LED + SOF	772	625 de 772 pacientes	772	772	764 de 772 pacientes		0		5	
Ogawa, 2017 2551										
SOF + RBV	446		446	446	374		0		3	
Crespo, 2017										
PrO + RBV	122	107 de 116 pacientes	120 de 122 pacientes	120 de 122 pacientes	120 de 122 pacientes		0	7		
LED + SOF + RBV	130	96 of 122 pacientes	129 of 130 pacientes	129 of 130 pacientes	125 of 130 pacientes		0			

**APÊNDICE 5 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS (ESCALA
NEWCASTLE-OTTAWA)**

	1) Representatividade da coorte exposta	2) Seleção da coorte não exposta	3) Determinação da exposição	4) Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo	5) Comparabilidade de coortes com base no desenho ou análise	6) Avaliação do resultado	7) Foi um acompanhamento longo o suficiente para que os resultados ocorressem	8) Adequação do acompanhamento
Brown, 2016	*	*	*	*	**	*	*	*
Cho, 2015	*	*	*	*	**	*	*	*
Coilly, 2016	*	*	*	*	*	*	*	*
El-Khayat, 2016	*	*	*	*	*	*	*	*
Foster, 2016	*	*	*	*	**	*	*	*
Gragnani, 2016	*	*	*	*	**	*	*	*
Gutierrez, 2015	*	*	*	*	*	*	*	*
Ingiliz, 2016	*	*	*	*	*	*	*	-
Jackson, 2016	*	*	*	*	*	*	*	*
Leroy, 2015	*	*	*	*	*	*	*	*
Lin, 2016	*	*	*	*	**	*	*	*
Lutchman, 2016	-	*	*	*	*	*	*	*
Mandorfer, 2015	*	*	*	*	**	*	*	*
Milazzo, 2016	*	*	*	*	**	-	*	*
Modi, 2016	*	*	*	*	*	*	*	*
Nazarío, 2016	-	*	*	*	*	*	*	*
Ogawa, 2016	*	*	-	*	*	-	*	*
Pillai, 2016	*	*	*	*	*	*	*	*
Pol, 2016	*	*	*	*	**	*	*	*
Pungpapong, 2015	*	*	*	*	*	*	*	*
Punzalan, 2015	*	*	-	*	*	-	*	*

**APÊNDICE 6 – RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA DE PACIENTES
COM GENÓTIPO 3 DE ACORDO COM TEMPO DE TRATAMENTO E
PRESENÇA/AUSÊNCIA DE CIRROSE**

SOF + DAC ±RBV	12 semanas		24 semanas	
	Cirróticos	Não cirróticos	Cirróticos	Não cirróticos
	25/30 (83)	15/17 (88)	3/3 (100)	1/1 (100)

Nota: P > 0,05 em todas as análises.

APÊNDICE 7 – RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA DE ACORDO COM O TRATAMENTO, GENÓTIPO E PRESENÇA/AUSÊNCIA DE CIRROSE

Tratamento	GT1 não especificado		GT1a		GT1b		GT1 total		GT3	
	Cirróticos	Não cirróticos	Cirróticos	Não cirróticos	Cirróticos	Não cirróticos	Cirróticos	Não cirróticos	Cirróticos	Não cirróticos
SOF + DAC ±RBV	7/8 (87,5)	6/6 (100)	16/16 (100)	7/9 (78)	19/19 (100)	4/4 (100)	42/43 (97)	17/19 (89)	28/33 (84)	16/18 (88)
SOF + SMV ±RBV	1/1 (100)	3/3 (100)	9/10 (90)	17/17 (100)	9/10 (90)	10/12 (83)	20/22 (90)	30/32 (93)	-	-

APÊNDICE 8 – RESPOSTA VIROLÓGICA RÁPIDA (RVR) E AO FINAL DO TRATAMENTO (EOTr)

Desfecho	Tratamento	Total	GT1 não especificado	GT1a	GT1b	GT3	Cirróticos	Não cirróticos
RVR	SOF + DAC ± RBV	94,0% (74/78)	100% (12/12)	100% (16/16)	93,7% (15/16)	90,6% (29/32)	93,8% (30/32)	100% (24/24)
	SOF + SMV ± RBV	89,0% (42/47)	100% (4/4)	95,0% (23/24)	74,0% (14/18)	-	100%(12/12)	91,0% (21/23)
EOTr	SOF + DAC ± RBV	90,0% (64/71)	91,6% (11/12)	90,0% (9/10)	100% (21/21)	82,0% (23/28)	96,0% (28/29)	77,7% (7/9)
	SOF + SMV ± RBV	100% (19/19)	100% (3/3)	100% (9/9)	100% (7/7)	-	100% (6/6)	100% (6/6)

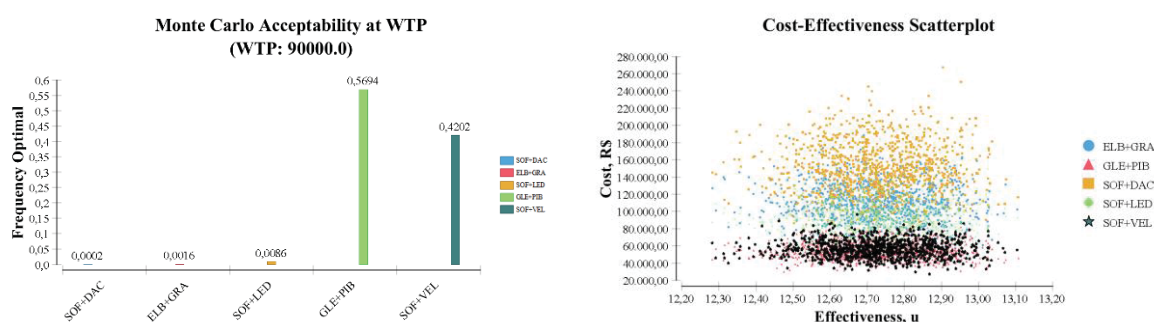
APÊNDICE 9 – ANÁLISE DE CENÁRIO 1: DESCONTO APLICADO SOBRE O PREÇO DOS MEDICAMENTOS

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	ICER
10% de desconto					
GLE+PIB	54672,1		12,7		
SOF+VEL	56823,5	2151,4	12,7	0	DOMINADA
SOF+LED	92768,1	38096,1	12,7	0	DOMINADA
ELB+GRA	111406,2	56734,2	12,7	0	DOMINADA
SOF+DAC	151464,7	96792,6	12,7	0	DOMINADA
20% de desconto					
GLE+PIB	48665,0		12,7		
SOF+VEL	50578,4	1913,4	12,7	0	DOMINADA
SOF+LED	82528,1	33863,2	12,7	0	DOMINADA
ELB+GRA	99095,9	50430,9	12,7	0	DOMINADA
SOF+DAC	134702,9	86037,9	12,7	0	DOMINADA
30% de desconto					
GLE+PIB	42657,9		12,7		
SOF+VEL	44333,3	1675,5	12,7	0	DOMINADA
SOF+LED	72288,1	29630,3	12,7	0	DOMINADA
ELB+GRA	86785,5	44127,6	12,7	0	DOMINADA
SOF+DAC	117941,0	75283,2	12,7	0	DOMINADA
40% de desconto					
GLE+PIB	36650,8		12,7		
SOF+VEL	38088,2	1437,5	12,7	0	DOMINADA
SOF+LED	62048,1	25397,4	12,7		DOMINADA
ELB+GRA	74475,1	37824,4	12,7	0	DOMINADA
SOF+DAC	101179,2	64528,4	12,7	0	DOMINADA
50% de desconto					
GLE+PIB	30643,7		12,7		
SOF+VEL	31843,1	1199,5	12,7	0	DOMINADA
SOF+LED	51808,1	21164,5	12,7	0	DOMINADA
ELB+GRA	62164,8	31521,1	12,7	0	DOMINADA
SOF+DAC	84417,3	53773,7	12,7	0	DOMINADA

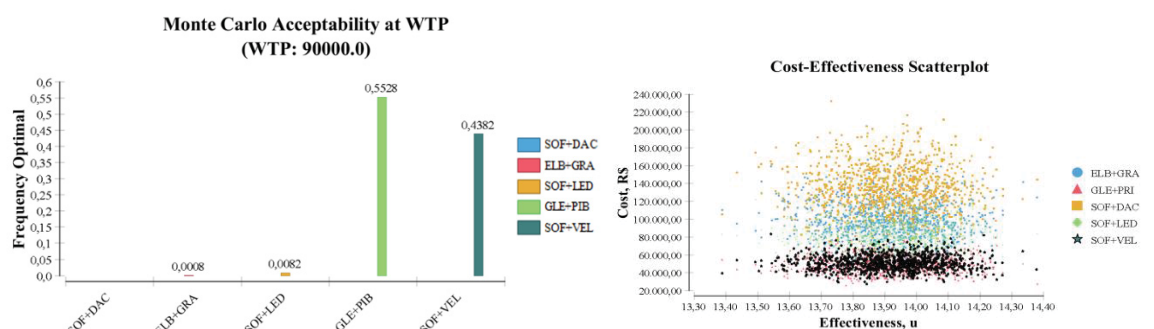
Nota:



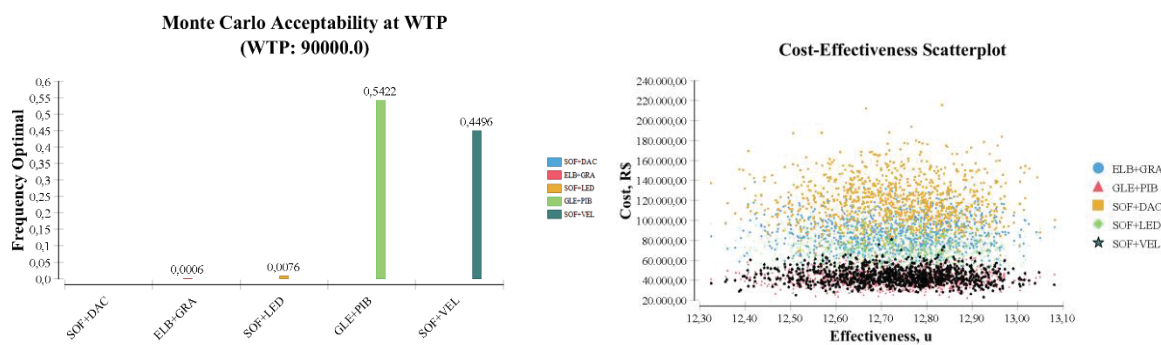
i) 10% de desconto



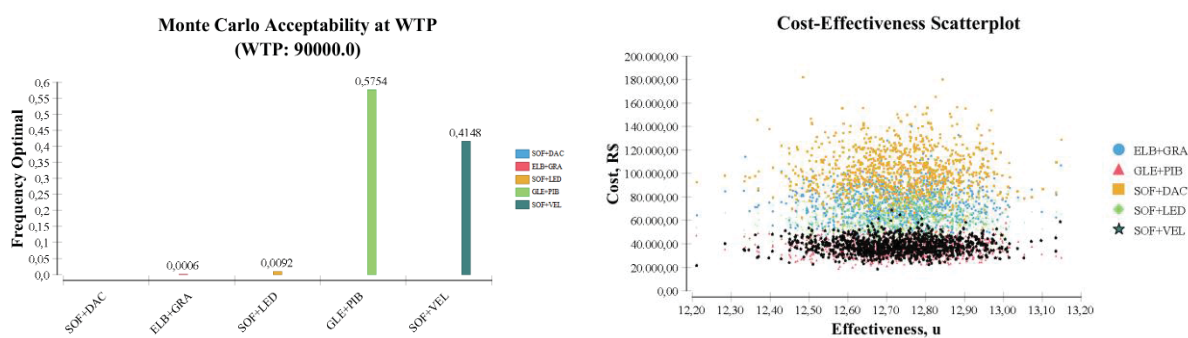
ii) 20% de desconto



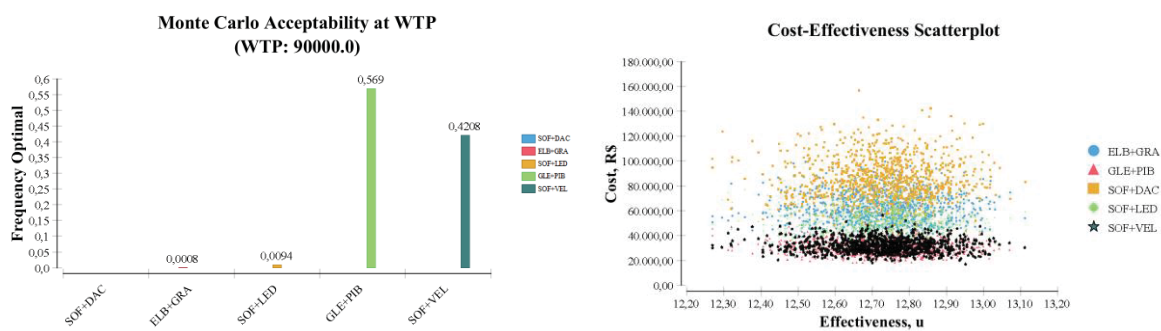
iii) 30% de desconto



iv) 40% de desconto



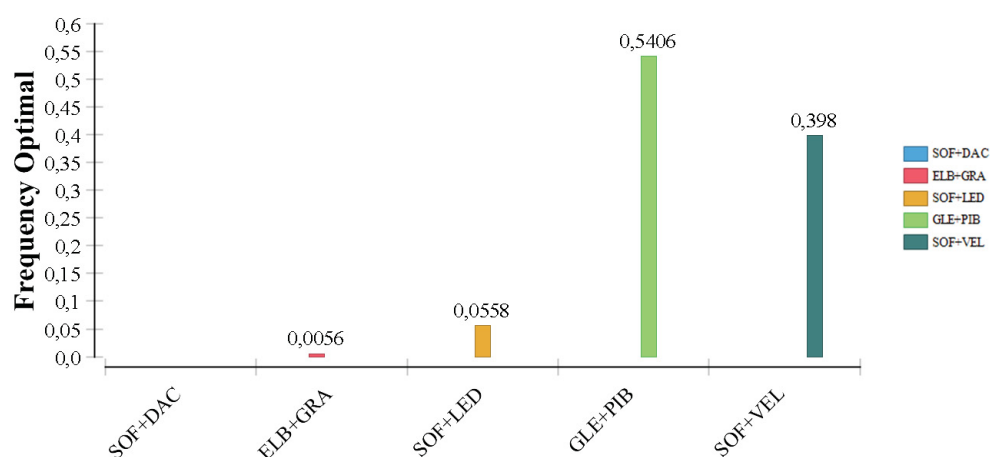
v) 50% de desconto



**APÊNDICE 10 – ANÁLISE DE CENÁRIO 2: POSOLOGIA DE MENOR
CUSTO PARA OS TRATAMENTOS (SOF+LED POR 8 SEMANAS E ELB+GRA
POR 12 SEMANAS)**

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	ICER
GLE+PIB	60679,2		12,7		
SOF+VEL	63068,6	2389,4	12,7	0	DOMINADA
SOF+LED	83119,9	22440,7	12,7	0	DOMINADA
ELB+GRA	106763,9	46084,7	12,7	0	DOMINADA
SOF+DAC	168226,5	107547,4	12,7	0	DOMINADA

**Monte Carlo Acceptability at WTP
(WTP: 90000.0)**



Cost-Effectiveness Scatterplot

